

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

内　科　学

Internal Medicine

第8版

主　审　陈灏珠　钟南山　陆再英

主　编　葛均波　徐永健

副主编　梅长林　唐承薇　王　辰　周　晋

图书在版编目（CIP）数据

内科学/葛均波，徐永健主编. —8版. —北京：人民卫生出版社，2013

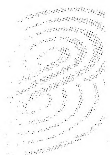
ISBN 978-7-117-17314-8

Ⅰ.①内… Ⅱ.①葛… ②徐… Ⅲ.①内科学－医学院校－教材 Ⅳ.①R5

中国版本图书馆CIP数据核字（2013）第086921号

第8版

主　　编： 葛均波　徐永健
出版发行： 人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址： 北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编： 100021
E - mail： pmph @ pmph.com
购书热线： 010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷： 北京人卫印刷厂
经　　销： 新华书店
开　　本： 850×1168　1/16　**印张：** 60　**插页：** 12
字　　数： 1651千字
版　　次： 1979年12月第1版　2013年3月第8版
2013年3月第8版第1次印刷（总第65次印刷）
标准书号： ISBN 978-7-117-17314-8/R・17315
定　　价： 99.00元



编　者（以姓氏笔画为序）

于　波　（哈尔滨医科大学）
于学忠　（北京协和医院）
王　辰　（北京医院）
王建安　（浙江大学）
方　全　（北京协和医院）
古洁若　（中山大学）
厉有名　（浙江大学）
田德安　（华中科技大学）
付　平　（四川大学）
代华平　（首都医科大学）
白春学　（复旦大学）
宁　光　（上海交通大学）
严　励　（中山大学）
李　英　（河北医科大学）
李　强　（哈尔滨医科大学）
李　薇　（吉林大学）
李启富　（重庆医科大学）
杨　涛　（南京医科大学）
吴德沛　（苏州大学）
沈华浩　（浙江大学）
张　澍　（中国医学科学院）
张立兴　（北京结核病控制研究所）
张志毅　（哈尔滨医科大学）
张奉春　（北京协和医院）
张瑞岩　（上海交通大学）
陈江华　（浙江大学）
邵宗鸿　（天津医科大学）
苗志敏　（青岛大学）
周　晋　（哈尔滨医科大学）
郑　毅　（首都医科大学）
房静远　（上海交通大学）
赵明辉　（北京大学）
赵家军　（山东省立医院）
胡　豫　（华中科技大学）
侯　明　（山东大学）
秦贵军　（郑州大学）
顾　勇　（复旦大学）
柴艳芬　（天津医科大学）
钱家鸣　（北京协和医院）
徐永健　（华中科技大学）
唐承薇　（四川大学）
梅长林　（第二军医大学）
葛均波　（复旦大学）
曾小峰　（北京协和医院）
谢灿茂　（中山大学）
雷　寒　（重庆医科大学）
滕卫平　（中国医科大学）
霍　勇　（北京大学）

秘　书　钱菊英　（复旦大学）



全国高等学校五年制本科临床医学专业第八轮规划教材修订说明

全国高等学校五年制本科临床医学专业卫生部规划教材自1978年第一轮出版至今已有35年的历史。几十年来,在教育部、卫生部的领导和支持下,以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代德高望重、有丰富的临床和教学经验、有高度责任感和敬业精神的国内外著名院士、专家、医学家、教育家参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作,使我国的五年制本科临床医学教材从无到有,从少到多,从多到精,不断丰富、完善与创新,形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的由规划教材、配套教材、配套光盘、数字出版、网络增值服务组成的立体化教材格局。这套教材为我国千百万医学生的培养和成才提供了根本保障,为我国培养了一代又一代高水平、高素质的合格医学人才,为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献,并通过教材的创新建设和高质量发展,推动了我国高等医学本科教育的改革和发展,促进了我国医药学相关学科或领域的教材建设和教育发展,走出了一条适合中国医药学教育和卫生事业发展实际的具有中国特色医药学教材建设和发展的道路,创建了中国特色医药学教育教材建设模式。老一辈医学教育家和科学家们亲切地称这套教材是中国医学教育的"干细胞"教材。

本套第八轮教材修订启动之时,正是全球医学教育百年反思之际,更是我国医疗卫生体制改革和医学教育改革全方位深入推进之时,教育部、卫生部共同召开了全国医学教育改革工作会议,启动了"5+3"为主体的临床医学教育综合改革,形成了以医改推动教改,教改服务医改的历史发展格局。人民卫生出版社和全国高等医药教材建设研究会紧紧抓住医学教育综合改革的历史发展机遇期,以全国高等学校五年制本科临床医学专业第八轮规划教材全面启动为契机,以规划教材创新建设,全面推进国家级规划教材建设工作,服务于医改和教改。

第八轮教材的修订原则是积极贯彻落实教育部、卫生部关于实施临床医学教育综合改革的意见,努力优化人才培养结构,坚持以需求为导向,构建发展以"5+3"模式为主体的临床医学人才培养体系;改革课程体系、教学内容、教学方法和评价考核办法;将医德教育贯穿于医学教育的全过程,强化临床实践教学,采取多种措施,切实落实好"早临床、多临床、反复临床"的要求,提高医学生的临床实践能力。

在全国医学教育综合改革精神鼓舞下和老一辈医学家奉献精神的感召下,全国一大批临床教学、科研、医疗第一线的中青年专家、学者、教授继承和发扬了老一辈的优秀传统,以严谨治学的科学态度和无私奉献的敬业精神,积极参与第八轮教材的修订和建设工作,紧密结合五年制临床医学专业培养目标、高等医学教育教学改革的需要和医药卫生行业人才的需求,借鉴国内外医学教育教学的经验和成果,不断创新编写思路和编写模式,不断完善表现形式和内容,不断提升编写水平和质量,已逐渐将每一部教材打造成了学科精品教材,使第八轮全套教材更加成熟、完善和科学,从而构建了适合"5+3"为主体的医学教育综合改革需要和卓越临床医师培养需求的教材体系,推动了适合中国国情的五年制本科临床医学专业课程体系的建设。



本次修订和编写特点如下：

1. 教材编写修订工作是在教育部、卫生部的领导和支持下，按照“5+3”为主体的临床医学教育综合改革的时间表、路线图和施工图进行顶层设计，由全国高等医药教材建设研究会规划，全国临床医学专业教材评审委员会审定，院士、专家把关，全国各医学院校知名专家、教授编写，人民卫生出版社高质量精品出版。

2. 教材编写修订工作是根据教育部培养目标、卫生部行业要求、社会用人需求，在全国进行科学调研的基础上，借鉴国内外医学人才培养模式和教材建设经验，充分研究论证本专业人才素质要求、学科体系构成、课程体系设计和教材体系规划后，科学进行的。

3. 在全国广泛、深入调研的基础上，总结和汲取了前七轮教材的编写经验和成果，尤其是对一些不足之处进行了大量的修改和完善，并在充分体现科学性、权威性的基础上，更考虑其全国范围的代表性和适用性。

4. 教材编写修订工作着力进行课程体系的优化改革和教材体系的建设创新——科学整合课程、淡化学科意识、实现整体优化、注重系统科学、保证点面结合。继续坚持“三基、五性、三特定”的教材编写原则，以确保教材质量。

5. 为配合教学改革的需要、减轻学生负担和体现“干细胞”教材特色，全套教材精炼文字、压缩字数，注重提高内容质量，并根据学科需要，采用大16开国际开本、双色或彩色印刷，以提高印装质量和可读性。同时，在每一页都增加了留白，便于学生记录和标记书中重点知识。

6. 为满足教学资源的多样化需求，实现教材系列化、立体化和数字化建设，大部分教材配有配套教材和数字出版的教学资料，并实现了全套教材的网络增值服务，方便老师教学和学生自主学习，实现了数字化资源共享。

第八轮教材共有53种，其中新增2种，即《医患沟通》和《肿瘤学概论》；更名1种，即《急诊医学》更名为《急诊与灾难医学》；合并2种，即《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》。全套教材均为**“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材**（除《肿瘤学概论》外）和**卫生部“十二五”规划教材**，于2013年6月全部出版发行。

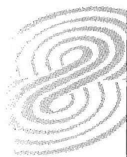
本套教材是在我国医学教育综合改革，构建“5+3”为主体的临床医学人才培养体系背景下组织编写的，希望全国广大院校在使用过程中能够多提供宝贵意见，反馈使用信息，以逐步修改和完善教材内容，提高教材质量，为第九轮教材的修订工作建言献策。

全国高等学校五年制本科临床医学专业 第八轮 教材目录

	书名	版次		主编			副主编		
1.	医用高等数学	第 6 版	主编	张选群		副主编	马建忠	吕 丹	刘春扬
2.	医学物理学	第 8 版	主编	王 磊	冀 敏	副主编	李晓春	吴明海	
3.	基础化学	第 8 版	主编	魏祖期	刘德育	副主编	李雪华	陈朝军	
4.	有机化学	第 8 版	主编	陆 阳	刘俊义	副主编	叶 玲	邓 健	
5.	医学生物学	第 8 版	主编	傅松滨		副主编	王培林	刘 佳	
6.	系统解剖学	第 8 版	主编	柏树令	应大君	副主编	丁文龙	刘学政	孙晋浩
7.	局部解剖学	第 8 版	主编	刘树伟	李瑞锡	副主编	张绍祥	羊惠君	
8.	组织学与胚胎学	第 8 版	主编	邹仲之	李继承	副主编	曾园山	周 莉	
9.	生物化学与分子生物学	第 8 版	主编	查锡良	药立波	副主编	周春燕	冯作化	方定志
							何凤田		
10.	生理学	第 8 版	主编	朱大年	王庭槐	副主编	罗自强	管又飞	金学隆
11.	医学微生物学	第 8 版	主编	李 凡	徐志凯	副主编	黄 敏	郭晓奎	
12.	人体寄生虫学	第 8 版	主编	诸欣平	苏 川	副主编	吴忠道	李朝品	
13.	医学免疫学	第 6 版	主编	曹雪涛		副主编	熊思东	姚 智	
14.	病理学	第 8 版	主编	李玉林		副主编	文继舫	唐建武	来茂德
							步 宏		
15.	病理生理学	第 8 版	主编	王建枝	殷莲华	副主编	吴立玲	孙连坤	李文斌
16.	药理学	第 8 版	主编	杨宝峰		副主编	苏定冯		
17.	医学心理学	第 6 版	主编	姚树桥	杨彦春	副主编	杨艳杰	潘 芳	赵旭东
18.	法医学	第 6 版	主编	王保捷	侯一平	副主编	丛 斌	赵子琴	
19.	诊断学	第 8 版	主编	万学红	卢雪峰	副主编	刘成玉	胡申江	康熙雄
							杨 炯		
20.	医学影像学	第 7 版	主编	白人驹	徐 克	副主编	韩 萍	龚启勇	张雪林
							王 滨		
21.	内科学	第 8 版	主编	葛均波	徐永健	副主编	梅长林	唐承薇	王 辰
							周 晋		
22.	外科学	第 8 版	主编	陈孝平	汪建平	副主编	秦新裕	刘玉村	张英泽
23.	妇产科学	第 8 版	主编	谢 幸	苟文丽	副主编	林仲秋	狄 文	马 丁
							孔北华		
24.	儿科学	第 8 版	主编	王卫平		副主编	毛 萌	李廷玉	申昆玲
							常立文		
25.	神经病学	第 7 版	主编	贾建平	陈生弟	副主编	崔丽英	王 伟	
26.	精神病学	第 7 版	主编	郝 伟	于 欣	副主编	许 毅	吴爱勤	李 涛
							刘金同		



序号	书名	版次	主编	副主编
27.	传染病学	第 8 版	主编 李兰娟 任 红	副主编 高志良 牛俊奇
28.	眼科学	第 8 版	主编 赵堪兴 杨培增	副主编 瞿 佳 姚 克
29.	耳鼻咽喉头颈外科学	第 8 版	主编 田勇泉	副主编 韩东一 迟放鲁 孙爱华
30.	口腔科学	第 8 版	主编 张志愿 俞光岩	副主编 凌均棨 杨丕山
31.	皮肤性病学	第 8 版	主编 张学军	副主编 陆洪光 高兴华
32.	核医学	第 8 版	主编 李少林 王荣福	副主编 张永学 匡安仁
33.	流行病学	第 8 版	主编 沈洪兵 齐秀英	副主编 刘 民 叶冬青
34.	卫生学	第 8 版	主编 朱启星	副主编 牛 侨 吴小南
35.	预防医学	第 6 版	主编 傅 华	副主编 段广才 黄国伟
36.	中医学	第 8 版	主编 高鹏翔	副主编 卜 平 陈金水 陈利国
37.	医学计算机应用	第 5 版	主编 袁同山 阳小华	副主编 白宝钢
38.	体育	第 5 版	主编 裴海泓	副主编 程 鹏
39.	医学细胞生物学	第 5 版	主编 陈誉华	副主编 杨 恬 刘艳平
40.	医学遗传学	第 6 版	主编 左 伋	副主编 顾鸣敏 张咸宁
41.	临床药理学	第 5 版	主编 李 俊	副主编 刘克辛 袁 洪
42.	医学统计学	第 6 版	主编 李 康 贺 佳	副主编 杨土保 马 骏
43.	医学伦理学	第 4 版	主编 孙福川 王明旭	副主编 陈晓阳 宫福清
44.	临床流行病学与循证医学	第 4 版	主编 刘续宝 王素萍	副主编 孙业桓 时景璞
45.	康复医学	第 5 版	主编 黄晓琳 燕铁斌	副主编 王宁华 励建安
46.	医学文献检索与论文写作	第 4 版	主编 郭继军	副主编 马 路 张 帆
47.	卫生法	第 4 版	主编 汪建荣	副主编 达庆东 田 侃
48.	医学导论	第 4 版	主编 马建辉 闻德亮	副主编 肖海鹏 郭永松 曹德品
49.	全科医学概论	第 4 版	主编 祝墡珠	副主编 胡传来 路孝琴
50.	麻醉学	第 3 版	主编 杨拔贤 李文志	副主编 刘 进 姚尚龙 郭曲练 邓小明
51.	急诊与灾难医学	第 2 版	主编 沈 洪 刘中民	副主编 王育珊 周荣斌 于学忠
52.	医患沟通		主编 王锦帆 尹 梅	副主编 唐宏宇 赵明杰
53.	肿瘤学概论		主编 王冠军 赫 捷	副主编 张清媛 李 薇 周云峰



第六届全国高等学校五年制本科临床医学专业教材评审委员会名单

顾　　问

沈晓明　王德炳　刘德培　吴孟超　刘允怡

主任委员

陈灏珠　钟南山

副主任委员

王卫平　杨宝峰　龚非力　柯　杨　石应康　郑树森

委　　员（以姓氏笔画为序）

王　滨　王冠军　王家良　王鸿利　文历阳　文民刚　文继舫
孔北华　田勇泉　白　波　白人驹　冯友梅　吕兆丰　朱明德
刘吉成　闫剑群　李玉林　步　宏　吴在德　吴肇汉　汪建平
沈　悌　陆再英　郎景和　赵　群　赵玉沛　南登崑　柏树令
曹雪涛　崔慧先　葛均波　曾因明　曾晓荣　雷　寒　瞿　佳

序　言



高水平、高质量的医学教育既是办好人民满意教育的重要组成部分，也是医疗卫生事业改革发展的重要支撑。随着我国医药卫生体制改革的不断深入，对高等医学教育改革也提出了更高的要求。如何培养适应国家需要、人民满意的高质量、高水平医学人才是当前医学教育的首要任务。为此，在“十二五”开局之年，教育部和卫生部共同组织实施了医学教育综合改革。

医学教育综合改革要求我们深入贯彻落实教育规划纲要和医药卫生体制改革的意见，遵循医学教育规律，以改革创新为动力，着力于医学教育发展与医药卫生事业发展的紧密结合，着力于人才培养模式和体制、机制的重点突破，着力于医学生职业道德和临床实践能力的显著提升，着力于医学教育质量保障体系的明显加强，从而全面提高医学人才培养质量，为发展医药卫生事业和提高人民健康水平提供坚实的人才保障。

教材建设在提高人才培养质量中发挥着重要的基础性作用，对此教育部一直高度重视，要求以教材建设为抓手，推动医学课程和教学方法改革。一本好的教材，给医学生以正确的引导，给临床医生以正确的指导。人民卫生出版社作为国家级优秀出版单位，承担了大量教材的规划和出版工作，形成了课程种类齐全、学科体系合理、配套服务全面的教材出版模式。尤其是在以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的老一辈医学大家的付出和带领下，在一大批医学教育精英的努力和参与下，其出版的五年制本科临床医学专业规划教材为我国医学界培养了一代又一代优秀的医药学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了巨大的历史贡献。

此次第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作是在贯彻党的十八大关于“深化教育领域综合改革”精神的背景下，在落实卫生部、教育部联合下发的《关于实施临床医学教育综合改革的若干意见》的基础上启动的。修订工作贯穿了医学教育综合改革的要求，特别是注重将医德教育贯穿于医学教育的全过程，增加了《医患沟通》一书，同时强化临床实践教学，配套编写了相关的实践指导，以提高医学生的临床实践能力。

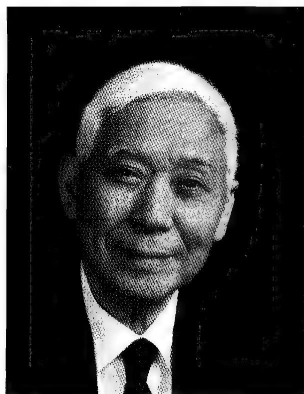
我们相信，在教育、卫生系统的通力合作下，在广大医学教育工作者的大力支持和参与下，第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订出版对推动医学教育综合改革，提高医学人才培养质量将产生积极的推动作用。

教育部部长助理

林蕙青

2013年3月

主审简介



陈灏珠

男，中国工程院院士，1924 年 11 月生于香港，原籍广东新会。现任复旦大学附属中山医院内科教授、博士研究生导师，上海市心血管病研究所名誉所长，世界卫生组织心血管病研究和培训合作中心主任，全国心血管病防治研究中心专家委员会顾问，全国高等医药院校教材评审委员会主任委员，上海市老年科学技术工作者协会名誉副会长、食疗研究会名誉理事长，中华心血管病杂志、中国实用内科杂志、中国介入心脏病学杂志等的顾问。我国心血管病介入性诊断和治疗的奠基人之一。

从事医、教、研工作 63 年。在国内率先开展左心导管检查，选择性染料稀释曲线和氢稀释曲线测定，选择性冠状动脉造影，血管内超声检查等诊断方法以及人工心脏起搏和直流电复律治疗；最早提出我国心血管病的流行趋势和防治对策；最早开展冠心病的中西医结合治疗；在国内外率先应用超大剂量异丙肾上腺素救治奎尼丁引起的致命性快速心律失常获得成功。主编专著 12 本，参编专著 30 余本。获国家科技进步二等奖 2 项，全国科学大会重大贡献奖 2 项；部、省级科技进步和教学成果等一等奖 8 项。2003 年获上海市医学荣誉奖、2006 年获中华医学会中国介入心脏病学终身成就奖、2009 年获上海市科技功臣奖。1997 年当选中国工程院院士。



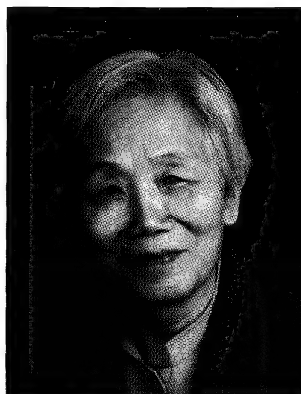
钟南山

男，中国工程院院士，1936 年出生在福建厦门。现任呼吸疾病国家重点实验室主任，广州医学院第一附属医院-广州呼吸疾病研究所所长，全球慢性呼吸疾病（GARD）联盟执行委员会常委，中华医学会广东分会理事，中华医学会广州市分会会长，广州市科协主席。曾任第 23 届中华医学会会长。

从事医、教、研工作 53 年，尤其在哮喘、慢阻肺、慢性咳嗽、肺部感染、呼吸监护等研究领域均有重要突破与贡献，是近十几年来推动我国呼吸系统疾病基础和临床研究走向国际前列的杰出学术带头人。先后主持国家 973、863、“十五”、“十一五”、“十二五”科技攻关、国家自然科学基金重点项目、WHO GOLD 委员会全球协作课题等重大课题十余项。在中华医学会等机构主办的国家级杂志上发表论文 200 多篇；在国际学术期刊上发表 SCI 论文 50 余篇，其中包括 *Nature Medicine*、*Lancet*、*BMJ*、*Am J RespirCrit Care Med* 等国际权威刊物，被引用次数达 438 次；出版专著《哮喘：从基础到临床》、《内科学》（全国统编教材）等 17 部，专利 13 项。凭借杰出的学术成就，至今先后获得包括国家科技进步二等奖在内的国家级、省部级科技奖励 13 项，并荣获吴阶平医学奖、十佳全国优秀科技工作者、国家教育部第五届高等学校教学名师奖、全国道德模范（敬业奉献）奖等。

主审简介





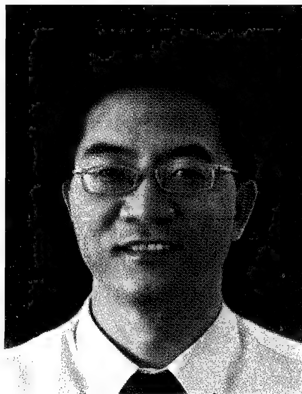
陆再英

女，教授、主任医师。1957 年毕业于武汉医学院（现同济医学院），1981 年于瑞士 Basel 大学获博士学位，1985 年被批准为硕士导师，1993 年被批准为博士导师。1992 年起享受国务院政府特殊津贴。

先后培养硕士、博士及博士后研究生 20 余人。曾任中国生物医学工程起搏电生理学会委员，湖北省医学会武汉分会内科学理事，武汉市医学会心血管分会主任委员，2008 年当选为首届中华医学会心血管病学会专家会员。为全国统编教材《诊断学》（人民卫生出版社）第 3、4 版编委；全国统编教材《内科学》（人民卫生出版社）第 5 版副主编，第 6、7 版主编；教育部成人自修教材《诊断学》（湖南科技出版社）主编；《哈里逊内科学》（人民卫生出版社）第 12 版副主译；《中华内科学》（人民卫生出版社）心血管系统疾病分篇主编；德文教材《内科鉴别诊断学》（中国医药科技出版社）第 18、19 版主译；英汉对照读物《内科学》、《诊断学》（上海科技出版社）主编；《英汉医学词汇》（人民卫生出版社）第 2、3 版主编。在教材编写和临床教学中具有丰富的经验。曾任首届全国高等医学教育卫生部《诊断学》教学指导委员会副主任委员。2012 年被聘任为全国高等学校五年制本科临床医学专业教材第六届评审委员。在数十年临床工作的同时十分注重教学，为内科学和诊断学的教学工作倾注了大量的心血，受到广大学生的一致好评。

长期从事临床诊疗工作，在心血管疾病中的冠心病、高血压及心律失常等领域有丰富的临床经验。





葛均波

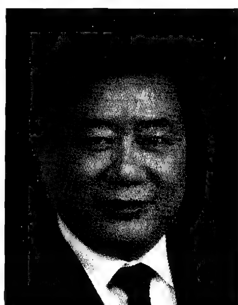
男，1962 年 11 月出生于山东省五莲县。中国科学院院士、教授、博士生导师。1993 年毕业于德国美因兹大学，获医学博士学位。现任复旦大学附属中山医院心内科主任，上海市心血管病研究所所长，复旦大学干细胞和组织工程中心主任。中华医学会心血管病分会副主任委员，亚太介入心脏病学会主席，美国心血管造影和介入学会理事会理事，美国心脏病学会国际顾问。

1987 年起从事心血管疾病的临床和科研工作，研究方向为冠心病的发病机制、早期诊断和治疗方案优化。作为项目负责人，先后承担了 16 项国家和省部级科研项目，包括国家 863 计划（首席科学家）、国家 973 子项目（2 项）、国家“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金和国家杰出青年基金、211 工程重点学科建设项目、卫生部临床学科重点项目等。共发表 SCI-E 收录论文 156 篇（第一及通讯作者 76 篇），主编英文专著 1 部、中文专著 4 部。作为第一完成人获得国家科技进步二等奖、国家技术发明二等奖、教育部国家科技进步一等奖、中华医学科技二等奖（2 项）、上海市科技进步一等奖等科技奖项。



徐永健

男，1956 年 5 月出生，中共党员。1988 年同济医科大学呼吸内科学专业博士毕业并获医学博士学位。同年起在华中科技大学同济医学院附属同济医院工作至今。1992 年晋升教授，主任医师，1996 年起担任博士生导师。现任教育部重点学科“内科学（呼吸系统）”学科带头人，卫生部呼吸疾病重点实验室主任，中华医学会呼吸病专科学会副主任委员，中华医学会湖北省分会呼吸病专科学会主任委员，《中华结核和呼吸杂志》副总编辑和其他数家“中华牌”期刊的编委。一直从事呼吸内科的临床医疗、教学和科研工作。热爱人民的医学教育事业，长期从事医学本科生和研究生的各种理论教学和临床实习教学工作，教学效果好，受同学们的欢迎。担任教育部精品课程《内科学》的负责人，参编人民卫生出版社出版的八年制《内科学》教材。科研方向为哮喘、低氧性肺动脉高压和 COPD 等呼吸系统疾病的基础与临床研究。先后负责国家自然科学基金面上项目 7 项，国家“十五”重点攻关项目 1 项；参加国家重点科技攻关课题分题共 5 项；开展过多项省部级课题和自选课题的研究工作。获 5 项省部级科研成果奖。与同事们合作发表学术论文多篇。获多种省部级荣誉称号。



梅长林

男，主任医师，教授，博士生导师。第二军医大学长征医院肾内科主任，解放军肾脏病研究所所长，上海市肾脏病临床质控中心主任。1979 年毕业于第二军医大学，先后两次分别赴美国南加利福尼亚大学和耶鲁大学进修学习。从事临床工作 34 年，积累了丰富的肾脏疾病诊治经验，尤其擅长肾囊肿性疾病的诊断和治疗。牵头负责国家“863”重大科技专项、国家自然科学基金重点项目、面上项目等共 23 项研究课题；发表论文 358 篇；主编、副主编专著 17 部；获得省部级二等奖以上的重大科技成果奖 9 项；获国家专利 2 项。享受国务院政府特殊津贴。



唐承薇

女，1957 年 10 月出生于上海市。荷兰莱顿大学博士。现任四川大学华西医院消化内科主任，国家自然科学基金委医学专家咨询委员，中国医师协会消化分会副主任委员，中华医学会消化分会常委、消化介入学组组长，四川省及成都市消化分会主任委员，四川省消化内科质量控制中心主任。

从事内科教学 30 年，担任博士生导师 14 年；在人民卫生出版社系列教材中，主编《消化系统整合课程教材》、副主编《消化系统疾病查房释疑》、参编《内科学》及《临床诊断学》。曾获国家杰出青年基金、教育部高等学校骨干教师、全国卫生系统先进个人、中华医学奖二等奖。



王　辰

男，1962 年 8 月生于北京。呼吸病学与危重症医学主任医师，教授。中华医学会呼吸病学分会主任委员，卫生部北京医院呼吸病学研究中心主任，首都医科大学呼吸病学系主任，北京呼吸疾病研究所副所长。

长期从事肺栓塞、肺动脉高压、呼吸衰竭、呼吸系统病毒感染、慢性阻塞性肺疾病及烟草病学的医疗和教研工作。任英国医学杂志（*BMJ*）编辑指导委员会委员，*Chest* 编委，*Clinical Respiratory Journal* 主编，中华医学杂志、*Chinese Medical Journal*、中华结核和呼吸杂志副主编。承担国家级科研课题 10 余项，取得多项改善临床实践的创新成果，5 项研究成果被国际指南采纳。在 *NEJM* 等国际期刊发表论文逾百篇。主编专著、规划教材 10 部。作为第一完成人获得国家科技进步奖二等奖 3 项。获何梁何利基金科学与技术进步奖。



周　晋

男，1958 年 6 月生于江苏。现任哈尔滨医科大学附属第一医院院长、血液内科主任。中华医学会血液学分会委员、中国医师协会血液科医师分会常委、黑龙江省医学会血液内科专业委员会主任委员。

从事教学工作至今 30 年。在应用亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病等方面的临床水平和研究成果受到国内外同行认可，创立了“亚砷酸持续缓慢静脉输注法”，基本解决了急性早幼粒细胞白血病治疗中的高白细胞血症等临床难题，曾获教育部提名国家科学技术进步奖一等奖，黑龙江省科技进步奖一等奖等成果。

前言

本《内科学》教材自1979年第1版出版以来，为培养我国的医学人才做出了重要的贡献。第7版出版至今已将近6年，在此期间，医学科学理论和临床研究发展迅速，为满足医学理论、医学知识的更新需求，贯彻落实以“5+3”为主体的临床医学教育综合改革方案，使之更为适应我国医疗卫生体制改革的要求，适时给予更新和修订势在必行。

本教材前7版内每次的内容变更体现了内科学学科的发展历程。在全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室的指导和组织下，在第7版的基础上，经过编委们的精心修改、编撰，完成了本教材第8版的编写工作。

本版内科学具有以下特点：

1. 保持连续性，全书的总体形式按内科各临床专科分篇，除将内分泌和代谢、营养性疾病放在同一篇中叙述外，其余总体构架不变。

2. 承袭1~7版教材的编写宗旨和理念，坚持以基础理论、基本知识、基本技能为重心的“三基”原则，注意思想性、科学性、先进性、启发性和适用性。在全面介绍各系统疾病时，突出以5年制医学生必须掌握的临床实用的常见病、多发病的内容为重点，凸显其作为医学本科生教材的特定要求。注重传承和创新相结合，在坚持基础性的前提下，体现先进性，及时补充经临床实践充分证明并得到公认的新知识。

3. 为及时反映临床上常见病的疾病谱变化以及疾病诊断、治疗手段的进步，本书在第7版的基础上，根据国际、国内最新循证医学资料和诊疗指南，对各章节的内容作了相应的更新。由于许多代谢性疾病最终会累及器官，本教材经编委们集体讨论，决定按照代谢相关的内容由代谢疾病系统负责，累及器官相关的疾病由相关器官所在系统负责的原则，确定高脂血症、高尿酸血症归入代谢性疾病，而冠状动脉粥样硬化归入循环系统疾病，痛风归入风湿性疾病。同样，系统性红斑狼疮属风湿性疾病，但狼疮性肾病和糖尿病肾病则放入泌尿系统疾病新增加的继发性肾病章节。其他增加的章节还包括遗传性肾脏疾病、肾脏替代治疗、药物性肝病和风湿热等。本着各章节以介绍疾病为主的原则，在循环系统疾病中，删除了心血管疾病的溶栓、抗栓治疗章节，相关的内容在相应章节中描述。

4. 为了更加体现教材用书的特点，适应教学改革的需要，本书同时提供网络增值服务，便于学生课后复习和自学。本书除主要作为医学院校本科生教材外，对广大临床医生也是更新知识，提高临床工作能力以及备考执业医师资格考试、研究生入学考试等的重要参考书籍。

主持和参与本教材第1～7版的主编和编者们，为编好本书倾注了大量的心血，本书能成为具有权威性的教科书，他们的贡献功不可没，在此谨向他们致敬。本届编委们秉承了严谨求实的精神和对教学高度负责的态度，不辞辛劳、高质量地完成了第8版的编写任务。本书由钱菊英教授出任学术秘书，尽职尽责地对全书稿件的整理等做了大量卓有成效的工作，在此一并致以诚挚的谢意。

本教材编写工作实行主编与各篇负责人分级负责制度，各篇负责人（按篇序排列）如下：葛均波（第一篇、第三篇）、王辰（第二篇）、唐承薇（第四篇）、梅长林（第五篇）、周晋（第六篇）、滕卫平（第七篇）、张奉春（第八篇）、徐永健（第九篇）。

本书可能存在缺点或不足，敬请读者批评指正。

葛均波　徐永健

目　录

第一篇　绪论　1

第二篇　呼吸系统疾病　7

第一章　总论　7

第二章　急性上呼吸道感染和急性气管支气管炎　13

第一节　急性上呼吸道感染　13
[附] 流行性感冒　15
第二节　急性气管-支气管炎　16

第三章　慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病　19

第一节　慢性支气管炎　19
第二节　慢性阻塞性肺疾病　21

第四章　支气管哮喘　28

第五章　支气管扩张症　37

第六章　肺部感染性疾病　41

第一节　肺炎概述　41
第二节　细菌性肺炎　45
一、肺炎链球菌肺炎　45
二、葡萄球菌肺炎　47
第三节　其他病原体所致肺部感染　49
一、肺炎支原体肺炎　49
二、肺炎衣原体肺炎　50
三、病毒性肺炎　50
[附 1] 传染性非典型肺炎　52

[附2] 高致病性人禽流感病毒性肺炎 53
四、肺真菌病 54
第四节 肺脓肿 57

第七章 肺结核 61

第八章 原发性支气管肺癌 75

第九章 间质性肺疾病 87

第一节 间质性肺疾病的分类 87
第二节 特发性肺纤维化 89
第三节 结节病 93
第四节 其他间质性肺疾病 96
一、过敏性肺炎 96
二、嗜酸粒细胞性肺炎 97
三、肺朗汉斯细胞组织细胞增生症 97
四、肺淋巴管平滑肌瘤病 97
五、肺泡蛋白沉着症 98
六、特发性肺含铁血黄素沉着症 98

第十章 肺血栓栓塞症 99

第十一章 肺动脉高压与肺源性心脏病 107

第一节 肺动脉高压的分类 107
第二节 特发性肺动脉高压 108
第三节 慢性肺源性心脏病 110

第十二章 胸膜疾病 116

第一节 胸腔积液 116
第二节 气胸 122

第十三章 睡眠呼吸暂停低通气综合征 128

第十四章 急性呼吸窘迫综合征 133

第十五章 呼吸衰竭与呼吸支持技术 138

第一节 急性呼吸衰竭 142

第二节　慢性呼吸衰竭　144
第三节　呼吸支持技术　145
［附］危重症医学概要　147

第十六章　烟草病学概要　150

参考文献　153

第三篇　循环系统疾病　155

第一章　总论　155

一、心脏的解剖和生理　155
二、心血管疾病的诊断　157
三、心血管疾病的治疗　159

第二章　心力衰竭　162

第一节　慢性心力衰竭　166
第二节　急性心力衰竭　174

第三章　心律失常　177

第一节　概述　177
第二节　窦性心律失常　182
一、窦性心动过速　182
二、窦性心动过缓　183
三、窦性停搏　183
四、窦房传导阻滞　183
五、病态窦房结综合征　184
第三节　房性心律失常　185
一、房性期前收缩　185
二、房性心动过速　186
三、心房扑动　187
四、心房颤动　188
第四节　房室交界区性心律失常　191
一、房室交界区性期前收缩　191
二、房室交界区性逸搏与心律　191

三、非阵发性房室交界区性心动过速　191
四、与房室交界区相关的折返性心动过速　192
[附] 利用隐匿性房室旁路的房室折返性心动过速　194
五、预激综合征　194
第五节　室性心律失常　197
一、室性期前收缩　197
二、室性心动过速　200
三、心室扑动与心室颤动　203
第六节　心脏传导阻滞　204
一、房室传导阻滞　204
二、室内传导阻滞　206
第七节　抗心律失常药物的合理应用　209
第八节　心律失常的介入治疗和手术治疗　213
一、心脏电复律　213
二、植入型心律转复除颤器　215
三、心脏起搏治疗　216
四、导管射频消融治疗快速性心律失常　218
五、快速性心律失常的外科治疗　219

第四章　动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病　220

第一节　动脉粥样硬化　220
第二节　冠状动脉粥样硬化性心脏病概述　227
第三节　稳定型心绞痛　228
第四节　急性冠状动脉综合征　236
一、不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死　236
二、急性 ST 段抬高型心肌梗死　242
第五节　冠状动脉疾病的其他表现形式　255
一、血管痉挛性心绞痛　255
二、无症状性心肌缺血　255
三、冠状动脉造影结果正常的胸痛——X 综合征　256
四、心肌桥　256

第五章　高血压　257

第一节　原发性高血压　257
第二节　继发性高血压　269

第六章　心肌疾病　272

第一节　扩张型心肌病　272
第二节　肥厚型心肌病　277

第三节 限制型心肌病 281
第四节 心肌炎 282

第七章 先天性心血管病 285

第一节 成人常见先天性心血管病 285
一、房间隔缺损 285
二、室间隔缺损 286
三、动脉导管未闭 287
四、肺动脉瓣狭窄 288
五、二叶主动脉瓣 289
六、三尖瓣下移畸形 290
七、先天性主动脉缩窄 291
八、主动脉窦动脉瘤 292
九、法洛四联症 293
十、艾森门格综合征 294
第二节 成人先天性心脏病的介入治疗 295
一、球囊瓣膜成形术 295
二、经导管封堵术 296
三、先天性心脏病的其他介入治疗术 297

第八章 心脏瓣膜病 298

第一节 二尖瓣狭窄 298
第二节 二尖瓣关闭不全 302
第三节 主动脉瓣狭窄 307
第四节 主动脉瓣关闭不全 310
第五节 多瓣膜病 313

第九章 心包疾病 315

第一节 急性心包炎 315
第二节 心包积液及心脏压塞 317
第三节 缩窄性心包炎 318

第十章 感染性心内膜炎 321

第一节 自体瓣膜心内膜炎 321
第二节 人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎 328

第十一章 心脏骤停与心脏性猝死 329

第十二章 主动脉和周围血管病 336

第一节 主动脉夹层 336
第二节 闭塞性周围动脉粥样硬化 339
第三节 静脉血栓症 341

第十三章 心血管神经症 344

参考文献 346

第四篇 消化系统疾病 347

第一章 总论 347

第一节 常见疾病相关的消化生理、生化功能 347
第二节 消化系统重要诊疗技术 352

第二章 胃食管反流病 357

第三章 食管癌 360

第四章 胃炎 363

第一节 急性胃炎 363
第二节 慢性胃炎 364
第三节 特殊类型的胃炎或胃病 367
一、腐蚀性胃炎 367
二、感染性胃炎 367
三、克罗恩病 367
四、嗜酸性粒细胞性胃炎 367
五、Ménétrier 病 368

第五章 消化性溃疡 369

第六章 胃癌 375

第七章 肠结核和结核性腹膜炎 379

第一节　肠结核　379
第二节　结核性腹膜炎　382

第八章　炎症性肠病　385

第一节　溃疡性结肠炎　385
第二节　克罗恩病　390

第九章　结直肠癌　394

第十章　功能性胃肠病　398

第一节　功能性消化不良　398
第二节　肠易激综合征　399

第十一章　慢性腹泻和便秘　402

第一节　慢性腹泻　402
第二节　便秘　405

第十二章　脂肪性肝病　408

第一节　非酒精性脂肪性肝病　408
第二节　酒精性肝病　409

第十三章　自身免疫性肝病　412

第一节　自身免疫性肝炎　412
第二节　原发性胆汁性肝硬化　413

第十四章　药物性肝病　416

第十五章　肝硬化　419

第十六章　原发性肝癌　429

第十七章　肝性脑病　434

第十八章　胰腺炎　439

第一节　急性胰腺炎　439

第二节　慢性胰腺炎　445

第十九章　胰腺癌　449

第二十章　消化道出血　452

参考文献　457

第五篇　泌尿系统疾病　459

第一章　总论　459

第二章　肾小球疾病概述　465

第三章　肾小球肾炎　469

第一节　急性肾小球肾炎　469
第二节　急进性肾小球肾炎　471
第三节　慢性肾小球肾炎　473
第四节　无症状性血尿或（和）蛋白尿　475

第四章　肾病综合征　477

第五章　IgA 肾病　485

第六章　继发性肾病　488

第一节　狼疮性肾炎　488
第二节　糖尿病肾病　490

第七章　间质性肾炎　494

第一节　急性间质性肾炎　494
第二节　慢性间质性肾炎　495

第八章　尿路感染　496

第九章 肾小管疾病 503

第一节 肾小管性酸中毒 503
一、低血钾型远端肾小管酸中毒 503
二、近端肾小管酸中毒 504
三、高血钾型远端肾小管酸中毒 504
第二节 Fanconi 综合征 505

第十章 肾血管疾病 506

第一节 肾动脉狭窄 506
第二节 肾动脉栓塞和血栓形成 508
第三节 小动脉性肾硬化症 509
一、良性小动脉性肾硬化症 509
二、恶性小动脉性肾硬化症 509
第四节 肾静脉血栓形成 510
第五节 介入肾脏病学 510

第十一章 遗传性肾脏疾病 512

第一节 常染色体显性多囊肾病 512
第二节 Alport 综合征 515

第十二章 急性肾损伤 518

第十三章 慢性肾衰竭 524

第十四章 肾脏替代治疗 533

参考文献 537

第六篇 血液系统疾病 539

第一章 总论 539

第二章 贫血概述 543

第三章 缺铁性贫血 549

第四章 巨幼细胞贫血 553

第五章 再生障碍性贫血 557

第六章 溶血性贫血 561

第一节 概述 561
第二节 遗传性球形红细胞增多症 563
第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 564
第四节 血红蛋白病 565
一、珠蛋白肽链合成数量异常（地中海贫血） 565
二、异常血红蛋白病 566
第五节 自身免疫性溶血性贫血 567
一、温抗体型 AIHA 567
二、冷抗体型 AIHA 568
第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿 568

第七章 白细胞减少和粒细胞缺乏症 571

第八章 骨髓增生异常综合征 574

第九章 白血病 578

第一节 概述 578
第二节 急性白血病 579
第三节 慢性髓系白血病 586
第四节 慢性淋巴细胞白血病 589

第十章 淋巴瘤 593

第一节 霍奇金淋巴瘤 593
第二节 非霍奇金淋巴瘤 596

第十一章 浆细胞病 602

第一节 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 602
第二节 多发性骨髓瘤 602

第十二章 骨髓增生性疾病 607

第一节 真性红细胞增多症 607
第二节 原发性血小板增多症 608
第三节 原发性骨髓纤维化 609

第十三章 脾功能亢进 612

第十四章 出血性疾病概述 614

第十五章 紫癜性疾病 622

第一节 过敏性紫癜 622
第二节 特发性血小板减少性紫癜 624
第三节 血栓性血小板减少性紫癜 626

第十六章 凝血障碍性疾病 629

第一节 血友病 629
第二节 血管性血友病 632

第十七章 弥散性血管内凝血 634

第十八章 血栓性疾病 638

第十九章 输血和输血反应 641

第二十章 造血干细胞移植 645

参考文献 651

第七篇 内分泌系统和营养代谢性疾病 653

第一章 总论 653

第一节 内分泌系统疾病 653
第二节 营养、代谢性疾病 660

第二章 垂体瘤 665

[附] 催乳素瘤 667

第三章 巨人症和肢端肥大症 669

第四章 腺垂体功能减退症 671

第五章 生长激素缺乏性侏儒症 674

第六章 尿崩症 677

第七章 抗利尿激素分泌失调综合征 680

第八章 甲状腺肿 683

第九章 甲状腺功能亢进症 685

第十章 甲状腺功能减退症 693

第十一章 甲状腺炎 696

第一节 亚急性甲状腺炎 696
第二节 自身免疫甲状腺炎 697

第十二章 甲状腺结节与分化型甲状腺癌 699

第一节 甲状腺结节 699
第二节 分化型甲状腺癌 700

第十三章 库欣综合征 703

第十四章 原发性醛固酮增多症 708

第十五章 原发性慢性肾上腺皮质功能减退症 713

第十六章 嗜铬细胞瘤 716

第十七章 原发性甲状旁腺功能亢进症 720

第十八章 甲状旁腺功能减退症 724

第十九章 多发性内分泌腺瘤病 727

第一节 多发性内分泌腺瘤病1型 727
第二节 多发性内分泌腺瘤病2型 728

第二十章 伴瘤内分泌综合征 730

第二十一章 糖尿病 733

第一节 糖尿病 733
第二节 糖尿病酮症酸中毒 752
第三节 高渗高血糖综合征 755

第二十二章 低血糖症 757

[附] 常见的低血糖症 760

第二十三章 血脂异常和脂蛋白异常血症 762

第二十四章 肥胖症 769

[附] 代谢综合征 773

第二十五章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常 775

第一节 水、钠代谢失常 775
一、失水 775
二、水过多和水中毒 778
三、低钠血症 779
四、高钠血症 780
第二节 钾代谢失常 780
一、钾缺乏和低钾血症 781
二、高钾血症 783
第三节 酸碱平衡失常 785
一、代谢性酸中毒 786
二、代谢性碱中毒 786
三、呼吸性酸中毒 787
四、呼吸性碱中毒 788
五、混合型酸碱平衡障碍 788
第四节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项 789

第二十六章 高尿酸血症 790
参考文献 795

第八篇 风湿性疾病 797

第一章 总论 797
第二章 风湿热 804
第三章 类风湿关节炎 808
第四章 系统性红斑狼疮 815
第五章 脊柱关节炎 822
第一节 强直性脊柱炎 822
第二节 其他脊柱关节炎 824
第六章 干燥综合征 826
第七章 原发性血管炎 830
第一节 概论 830
第二节 大动脉炎 832
第三节 巨细胞动脉炎 834
第四节 结节性多动脉炎 835
第五节 显微镜下多血管炎 836
第六节 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 837
第七节 肉芽肿性多血管炎 837
第八节 贝赫切特病 839
第八章 特发性炎症性肌病 843
第九章 系统性硬化病 846

第十章 雷诺现象与雷诺病 850

第十一章 骨关节炎 852

第十二章 痛风 856

第十三章 骨质疏松症 860

第十四章 纤维肌痛综合征 866

参考文献 868

第九篇 理化因素所致疾病 869

第一章 总论 869

第二章 中毒 872

第一节 概述 872
第二节 农药中毒 882
一、急性有机磷杀虫药中毒 883
二、急性百草枯中毒 888
三、氨基甲酸酯类杀虫剂中毒 890
四、灭鼠药中毒 892
第三节 急性毒品中毒 895
第四节 急性乙醇中毒 900
第五节 镇静催眠药中毒 902
第六节 急性一氧化碳中毒 906
第七节 有机溶剂中毒 909
第八节 毒蛇咬伤中毒 911

第三章 中暑 916

第四章 冻僵 920

第五章 高原病 923

第六章 淹溺 928

第七章 电击 931

参考文献 933

中英文名词对照索引 934

第一篇 绪 论

（一）内科学的发展

1. 社会的发展推动医学进步 近年来，随着中国社会转型和现代化的飞速发展，城镇化、信息化、人口迁移、居住与交通的变化、工农业和各行业的生产方式变化以及随之而来的生态变化、环境污染、人口老龄化等，使人们的社会环境、生活习惯和行为方式都在发生着变化，临床疾病谱也相应发生了明显的改变。例如，随着中国社会向小康社会的发展，人民的居住和饮食条件提高，全国范围内的寄生虫类疾病发病率降低，肥胖和生活方式改变引发的心血管疾病发病率升高。过去，几乎所有的肿瘤都会导致极高的死亡率，现在，随着诊断和治疗技术的迅速发展，越来越多的癌症可以成功治疗。乙型肝炎曾经在社会上大规模流行，现在，通过接种乙型肝炎疫苗和应用相关诊断治疗技术，乙型肝炎、肝硬化和肝细胞癌都可以得到预防和有效治疗。过去，人们对人类免疫缺陷病毒（HIV）感染谈虎色变，艾滋病被看成是一个席卷全球的致命灾难，现在，随着诊断技术的进展和新药的研发，艾滋病逐步成为一种可以治疗的慢性疾病。总之，时代的变化强烈呼唤医学理论的发展。

2. 现代医学的兴起 自有人类以来，医学就伴随着人与自然的共存而发展。在远古蒙昧时代，先民在与自然灾害、猛兽、疾病的斗争中开始了医疗保健活动，逐步发现了一些可以治疗疾病的药物和疗法，在生与死中不断积累经验，逐步形成了原始的经验型医学知识。我国古代文献《帝王世纪》记载了伏羲氏“造书契以代结绳之政，画八卦以通神明之德，以类万物之情，所以六气六腑六脏，五行阴阳，四时水火升降得以有象，百病之理，得以有类。……乃尝百药而制九针，以拯夭枉焉。”司马迁的《史记》和朱熹的《纲鉴》记载了神农氏“神农尝百草，始有医药”。《通鉴外纪》记载了黄帝所创之医，“乃上穷下际，察五色，立五运，洞性命，记阴阳，咨于岐伯而作《内经》。”战国至秦汉时期，历代许多医家广泛收集整理当时积累的医疗经验和思想，不断丰富增补汇集而成《黄帝内经》，这是我国古代经验型医学理论的代表文献。

西方经验型医学发展的早期文献记载了西方“医学之父”——古希腊的希波克拉底（Hippocrates of Cos，约前460～前377，古希腊名医），他提出的《从医誓词》（Hippocratic Oath）绵延至今。希波克拉底的弟子和后人整理汇集他的医学著述并融入同时代其他古希腊医界论著而成的《希波克拉底文集》（Corpus Hippocraticum）集中代表了古希腊时期的经验型医学理论。1948年，世界医学协会（The World Medical Association，WMA）大会对希波克拉底誓词加以修改，定名为《日内瓦宣言》（Declaration of Geneva），后来经过1968年到2006年的五次修订，将《日内瓦宣言》作为国际医务道德规范。

十六世纪至十八世纪，近代自然科学的发展为医学科学理论的诞生奠定了基础。近代科学注重实验，从人类早期的经验型医疗知识的积累，发展为机械自然观方法论指导下的实验科学体系。例如，维萨利（Andreas Vesalius，1514～1564，比利时医生）在人体解剖的实验基础上发表了《论人体结构》，塞尔维特（Michael Servetus，1509～1553，西班牙医生）和哈维（William Harvey，1578～1657，英国医生）发现了人体血液循环，马尔比基（Marcello Malpighi，1628～1694，意大利解剖学家、医生）和列文虎克（Antonie van Leeuwenhoek，1632～1723，荷兰显微镜学家、微生物学家）发现了显微镜下的微观世界。十九世纪后，巴斯德（Louis Pasteur，1822～1895，法国微生物学家、化学家）和科赫（Robert Koch，1843～1910，德国医生、细菌学家）在一系列微生物学实验的基

笔记

础上，最终确立了“微生物导致传染病”的理论，这已经成为现代医学生的常识。

19世纪至20世纪，随着细胞病理学的兴起、乙醚麻醉术的发明、抗生素的问世、听诊器与叩诊法在临床的应用、医学各专业分支学科的不断完善、医学教育体系的逐步形成，现代医学以生物学、微生物学和化学为基础，依靠解剖学、细胞学的实验，借助新兴科技发展的医药、医疗器械等辅助，进入了以科学为基础的全新时代。在第二次世界大战后，现代医学在全世界传播，成为全球医学事业的主流学派。

3. 现代科技的发展对医学的影响 历史告诉我们，医学最重要的进展均来自科技的重大突破，无论是抗生素的发现，或是预防天花、小儿麻痹症和许多其他传染病的疫苗，让艾滋病患者重获新生的抗反转录病毒药物，能控制某些类型白血病的药物的发明，都毫无例外。

20世纪后半叶至21世纪，现代医学进入高速发展的时代。分子细胞学、分子遗传学、分子生物学的出现，分子病理学的发展，使医学进入了分子时代。计算机图像处理技术与X射线、超声波、磁共振技术相结合，促进了新型复杂成像技术的发展。生物信息学、计算机辅助药物设计以及大数据分析在医学临床和科研中的广泛应用，从根本上改变了疾病的诊断、治疗和预防的理念与技术。20世纪人们还不曾想到的许多新技术，如微创冠状动脉搭桥术、肝癌选择性定位与导向治疗技术、肝脏肿瘤的磁共振成像诊断等，现已成为临床常规的医疗方法。

目前正在进行第三次工业革命，数字制造技术、互联网技术和再生能源技术的重大创新与融合，将导致社会生产方式、制造模式甚至生产组织方式等方面的重要变革，也将深刻地影响现代医学的发展。例如，数字化医疗记录和互联网的广泛使用，已经全方位改变了医学信息的存储、分析、统计和交换的方式，直接影响到医生的临床实践和整个医疗体系的运转方式；新材料的应用、3D打印、机器人、远程网络协作、个性化服务等全新生产方式，将导致医疗模式的变革。以生物3D打印机为例，这是迄今最具想象力和实用性的三维打印技术，可以用来复制一些简单的生物体组织，如肌肉、皮肤、血管等，甚至为患者定制和打印出供人体手术置换的膀胱、肾脏等器官。2010年2月，Organovo医学公司生产出首台3D生物打印机，能够打印出人体的组织和器官，误差控制在20μm之内。近年来，医学界对人体内各类干细胞（stem cell）技术的临床研究促进了医学材料科学的新发展，激发了组织器官工程学和“再生医学”（regeneration medicine）的兴起。人们期望通过干细胞的植入和诱导，能够修复人体器官因疾病而丧失的机能，例如，胰岛细胞（幼年型糖尿病）、心肌细胞（心肌梗死）、免疫细胞（免疫缺陷）、骨髓造血细胞（贫血）等。目前，干细胞技术在血液病方面的研究进展很快，造血干细胞是最早用于临床的成体干细胞。

4. 各分支学科的发展 在现代内科学的发展过程中，为了更加精准地诊断和治疗各类疾病，逐步向着专科化发展，现代内科学已经形成了包括呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统、血液系统、内分泌系统、代谢和风湿性疾病等分支学科的庞大科学体系。21世纪后，各分支学科随着科技的发展，在临床治疗和病理研究方面都有很多新的发展。例如，在近年来治疗和预防非典型肺炎（SARS）及人禽流感的实践中，针对大规模流行的SARS和人禽流感已经有了初步的防治方案；冠心病的支架植入、心律失常的消融治疗、先天性心脏病的封堵治疗等取得了较好的效果；针对*PML/RAR* α基因的全反式维A酸治疗早幼粒细胞白血病，抗CD20的利妥昔单抗治疗B淋巴细胞疾病，特异性抑制BCR-ABL阳性细胞增殖的伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病等已用于临床治疗；重组DNA技术的成熟，EPO、G-CSF、TPO及干扰素提高了临床疗效。综上所述，各分支学科的共同发展促成了现代内科学的整体进步。

5. 医学观念的进步 随着现代医学的发展，人们对疾病和医学的认识也在发生着深刻的变化，表现在以下几个方面。

（1）从经验医学到循证医学：从19世纪发展起来的现代医学建立在解剖、病理、生化、药理等基础学科的实验基础之上，逐渐远离了古代经验型医学的范式，形成了循证医学体系，成为现代临床医学的基础。循证医学（evidence-based medicine，EBM）是指在临床研究中采用前瞻性随

笔记

机双盲对照及多中心研究的科学方法，系统地收集、整理大样本研究所获得的客观证据作为医疗决策的基础。循证医学保障了临床医疗决策基于科学实验的数据支持，避免了过去仅依据医生（即使最有经验的优秀医生）个体经验积累来进行医疗决策时可能发生的偏见和失误。循证医学在日常医学实践中已成为一个越来越重要的核心组成部分，临床诊疗的实践需求导致大量实践指南的循证医学出版物发行，在这些正式出版的诊疗指南中，对某一诊疗措施，如果已经有多个大规模前瞻性双盲对照研究得出一致性的结论，则证据水平最高，常被列为强烈推荐；如尚无循证医学证据，仅为逻辑推理，但已被临床实践接受的则证据级别水平为最低，常被列为专家共识或临床诊治参考。需要强调指出的是，循证医学研究的结论或者诊疗指南的推荐，都只能是给临床医生提供重要的参考依据，不能作为临床医疗决策的唯一依据，更不能忽视临床医生对于每一个具体患者认真的个体化分析。

（2）从整体医学、分科医学到心理-社会-生物医学：古希腊时代的医学是“整体医学”（holistic medicine），中国古代也是“整体辨证”医学，即从机体的整体症状进行辨证治疗。但随着人们对病因的探究从整体比较笼统的认识，逐步精确到细菌、病毒、营养、遗传、内分泌、免疫缺陷、辐射等复杂因素；对病变部位的认识，从一般的脏器水平，深入到组织、细胞、亚细胞、大分子、甚至基因突变的水平；对疾病的诊断手段，从依靠医生五官的望、触、叩、听，发展到早期的温度计、血压计、X-射线透视、心电图、超声扫描、内窥镜，直至现代计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）、正电子发射型计算机断层显像（PET）等，促进了现代医学的发展主流向着分科医学和“生物学-医学模式”（biomedical model）不断深入。

在近代科学发展史上，医学与物理、化学、数学、生命科学等其他学科一样，经历了从混沌到科学，从综合到分科的发展阶段，其核心哲学观是“还原论”（reductionism）。“还原论”是西方自然科学领域中占主体地位的一种哲学思想，认为复杂的系统、事物、现象可以通过将其分解为各部分之组合的方法加以理解和描述。整个现代自然科学体系就是建立在还原论基础之上的分科体系。

西方医学在2000多年的发展历程中，对疾病的认识是建立在莫甘尼（Giovanni Battista Morgagni，1682～1771，意大利病理解剖学家）的“病在脏器”和微尔啸（Rudolf Ludwig Karl Virchow，1821～1902，德国细胞病理学家）的“病在细胞”的理论基础之上，采用实验和分析为主的方法，按照“观察-假设-求证-结论”的科学研究程序，通过将生命过程分割成部分的途径了解其本质。对人类健康及疾病的认识从纯生物学的角度去分析，把人体从整体细分为系统-组织-细胞等若干层级，分门别类地进行深入研究，强调生物学因素及人体病理生理过程，关注躯体器官疾病的防治，形成了“生物学-医学模式”。历史证明，这种医学模式获得了极为丰富的有关人类生命与疾病防治的知识，为人类健康做出了卓越的贡献。

进入21世纪后，随着全球化和科技的迅猛发展，医学界发现，人类的社会环境、生活习惯和行为方式对人类健康发生着深刻的影响，仅仅从分科医学的观点来研究和防治疾病已经不够。“生物学-医学模式”忽略了心理、社会及环境等因素对人体的作用，这种基于“还原论”的科学方法论比较适合用于简单事物的分析，对于复杂事物（例如生命、社会、自然的共同体）而言，一旦被分割为局部，将会丧失许多局部之间的关联信息而失真，而且事物的复杂程度越高，因整体到局部的分割而产生的失真程度就越严重。基于对现代医学的反思，“整体医学”和“心理-社会-生物医学模式”（biopsychosocial medical model，BPS）开始引起人们的关注和重视。

心理-社会-生物医学模式认为，生物机体、心理和社会是一个整体，社会环境会影响人脑，人脑会影响人体脏器，需要从人与环境的整体来分析病因。一个典型的临床例子是一种代谢性疾病——2型糖尿病（又名非胰岛素依赖型糖尿病，NIDDM）。在发达国家，2型糖尿病患者迅速增加，全球有超过1.5亿人受2型糖尿病的困扰，而这一数字预计将在2025年增加一倍。2型糖尿病患者在世界不同地区疾病谱中比例悬殊，几乎可以确定是受到环境和生活方式的影响，其

笔记

他的一些危险因素还包括年龄、高脂饮食、静坐生活方式等。2 型糖尿病在很大程度上可以通过合理营养和适量运动来预防。哈佛医学院 2006 年的一个报告称："90% 的糖尿病病例可以通过健康的饮食和生活方式来预防，其中也包括运动。"

需要指出的是，在未来的 10～20 年内，随着社会与科技的飞速发展，内科学的主流仍将在高度专业化、高科技化、信息化方向进一步发展；环境、社会、心理等因素将越来越受到关注；一些目前所认为的临床难症，如癌症、心血管疾病、糖尿病、肺部疾病、中风等都将是可以预防的，将成为常规治疗疾病；绿色环境、预防保健、全民健康水平提升等逐步成为医学关注的主题。

鉴于社会和医学的发展，我们在人民卫生出版社的大力支持下，在《内科学》第 7 版的基础上，充实了当代内科学的新发展，根据社会的发展和当前临床的实际情况，编辑成了《内科学》第 8 版教材。在第 7 版成功经验的基础上，保持第 7 版的科学性、系统性、完整性、权威性、实用性的编著特色，充分兼顾内科学的教学、科研、临床的实际需要，保留和精选内科学的核心知识，适当调整全书的框架结构，使之更能符合当代内科学的发展，以适应医学实践的发展现状。

（二）学习内科学的方法

健康是人生的第一财富，医学是保护人类健康的科学，医生是人类最崇高的职业选择。对于献身医学事业的医学生，《内科学》是做好未来职业准备的大学课程中最核心的基础课程之一。《内科学》系统介绍了人体各系统和各种疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断、治疗与预防，是整个临床医学的基础。要通过《内科学》的系统学习，树立起"一切为了病人"的医学道德观念，掌握《内科学》各篇章所介绍的医学基本知识和技能，深入理解"循证医学"的基本规范和程序，培养"临床思维"的科学思维方法，为学习后续课程和进入临床实践打下坚实的理论基础。

1. 高度重视基础知识和技能的学习 《内科学》第 8 版在前面七版的基础上，汇集了国内外众多资深医学专家的集体智慧，增补了当前内科学的最新发展，根据临床实践精选了教学内容，是医学生必须掌握的最基本的内科学知识。医学生要把《内科学》作为精读教材来学习，深入掌握好内科学介绍的基本概念和知识。内科学作为临床医学的基础学科，内容浩瀚丰富，学习过程中要善于抓住要领，总结归纳，梳理知识脉络，化繁为简，并与临床实践紧密结合，按照"理论-实践-再理论-再实践"的认识论，不断深化对内科学知识体系的整体把握。

2. 掌握基于"循证医学"的临床诊断和治疗技术 "循证医学"已经被现代医学史证明是有效的医学策略。通过内科学的学习，熟练掌握"循证医学"的操作程序，善于从多元化信息资源获取"循证医学"的数据，不仅要充分利用"循证医学"的传统"指南手册"作为诊疗依据，而且要不断提高计算机和网络使用技能，充分利用国内外网络和计算机数据库的最新数据。

3. 培养"临床思维"，掌握医学科学思维方法 医学教育，重要的不是培养学生记住一大堆海量的医学知识，而是培养学生善于运用已有的医学知识去有效地解决具体的临床病例。近年来国内外医学界兴起的"临床思维"观，就是从认识论和解决临床问题的高度看待医学知识的学习和运用的关系。

所谓"临床思维"（clinical thinking），是指临床医生在诊治疾病的过程中，对病例进行信息获取、分析推理、判断决策、处理治疗、分析疗效的思维活动方式与过程。它包括医生与患者的沟通（communication）、病史和患者体征的获取（clinical data）、医生对患者病情的分析与判断（clinical reasoning）、根据"循证医学"指南数据与患者个体情况的匹配和独立分析（clinical judgment）、医疗方案（处方）的制订与实施（clinical decision-making）、治疗效果的评价（clinical assessment）、根据前一轮治疗效果的反馈进行下一轮治疗方案的调整（clinical feedback and redesign），如此形成临床的治疗循环周期。

"临床思维"是科学与经验相结合的一种"实践性智慧"（practical wisdom），是遵循"一万小时定律"的"隐性知识"，不是先天就有或仅靠读书和临床实习掌握的，需要在临床实践中通过不断积累得来。医学生锻炼和提高"临床思维"能力的途径是：牢牢树立以病人为中心和临床实践

笔记

为中心的理念，深入临床实践，善于向周围的同行、期刊、学术会议、网络资源、医治对象——病人等学习，认真反思总结每一个病例，善于透过现象看本质，长期坚持，逐步形成临床思维的智慧。这是医学生成长为一个合格医师的必由之路。

4. 拓宽视野，掌握医学的科学与艺术 随着现代生物化学、细胞生物学和基因学的重大发展，特别是计算机影像技术在临床上的广泛运用，临床医学可以探究到人体细胞的内部结构，甚至可以深入到单细胞和基因层次上研究病因。现代医学的发展已经让医生对复杂疾病的认识和理解远远超越了历史上的任何一个时代。科技的发展提供给临床医生的诊断、治疗和预防疾病的新仪器、新药物、新材料、新方法日新月异，层出不穷。但是，仅仅依靠先进科技和最新治疗模式的医生并不是一个好医生。要记住，医学的最终目标是预防疾病和治疗病人。当医生面对患者的时候，一个优秀的医生不仅依靠扎实的医学知识和先进的医学科技，单纯地根据"循证医学"的原则办事，而是与所面对的具体患者个体进行深入交流与互动，综合运用医学科学知识、社会知识、丰富的临床经验……进行综合判断与决策。这不仅仅是一种逻辑推理判断，甚至包括直觉与顿悟判断，这就是被人们赞誉的"医学的科学与艺术"境界(the science and art of medicine)。

医学生要努力拓宽自己的医学视野，关注"科学与人文精神"的结合，丰富专业和人文底蕴，在学好分科专业知识的基础上，广泛涉猎天文、地理、气象、社会、历史、哲学、艺术、信息技术等多元化知识，积极参与琴、棋、书、画、体育、音乐、舞蹈等活动，发展形象思维，从而丰富自己的临床思维。这样，当面对临床病例时，才能够做到思想敏锐，触类旁通。

(葛均波 徐永健)

笔记

第二篇　呼吸系统疾病

第一章　总　　论

呼吸系统疾病是严重危害人民健康的常见病、多发病，已经构成影响公共健康的重大问题。2009年卫生部全国居民死因调查结果表明，呼吸系统疾病（不包括肺癌、慢性肺源性心脏病和肺结核）在城市的死亡原因中占第四位（10.54%），在农村占第四位（14.96%）。由于大气污染加重、吸烟等不良生活习惯滋长、人群结构的老龄化等多种因素，呼吸系统疾病的流行病学和疾病谱分布正在发生改变。支气管哮喘患病率出现明显增高趋势，肺癌发病的年递增率居各种恶性肿瘤之首，慢性阻塞性肺疾病（COPD，简称慢阻肺）患病率居高不下（40岁以上人群中超过8%）。肺结核在我国目前仍属于高发传染病。更应注意的是，尽管新的抗生素不断问世，但由于病原体的变化和免疫功能受损的宿主增加，肺部感染的发病率和死亡率仍有增无减。2002年年底在我国及世界范围内开始发生的传染性非典型肺炎疫情（严重急性呼吸综合征，severe acute respiratory syndrome，SARS）引起大范围的恐慌，给国民经济造成了巨大损失。流感在我国每年的发病率约为10%～30%，其侵入体内的主要靶器官也是肺。呼吸系统疾病不仅发病率高，许多疾病起病隐袭，肺功能逐渐损害，致残率也高，给社会和国民经济带来沉重负担。例如，世界银行/世界卫生组织的资料表明，至2020年慢阻肺将位居世界疾病经济负担的第5位；美国估计其全国每年由慢阻肺造成的直接经济负担高达295亿美元，间接经济负担高达204亿美元；欧盟每年用于慢阻肺的费用估计高达386亿欧元。我国虽无全国性的统计数据，但一些局部调查的资料也表明，由慢阻肺造成的直接和间接经济负担是十分沉重的。

【呼吸系统的结构功能特点】

呼吸系统与体外环境相通，成人在静息状态下，每天约有10 000L的气体进出入呼吸道。吸入氧气，排出二氧化碳，这种气体交换是肺最重要的功能。肺具有广泛的呼吸面积，成人的总呼吸面积约有100m^2，在呼吸过程中，外界环境中的有机或无机粉尘，包括各种微生物、蛋白变应原、有害气体等，皆可进入呼吸道及肺引起各种疾病，因而呼吸系统的防御功能至关重要。

呼吸系统的防御功能包括物理防御功能（鼻部加温过滤、喷嚏、咳嗽、支气管收缩、黏液纤毛运输系统）、化学防御功能（溶菌酶、乳铁蛋白、蛋白酶抑制剂、抗氧化的谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等）、细胞吞噬（肺泡巨噬细胞、多形核粒细胞）及免疫防御功能（B细胞分泌IgA、IgM等，T细胞介导的迟发型变态反应和细胞毒作用等）等。当各种原因引起防御功能下降或外界的刺激过强均可引起呼吸系统的损伤或病变。此外，肺对某些生理活性物质、脂质及蛋白质、活性氧等物质有代谢功能。肺还有神经内分泌功能，起源于肺组织内某种具有特殊功能细胞的恶性或良性肿瘤常表现为“异位”神经-内分泌功能，引起肥大性骨关节病、皮质醇增多症等。

与体循环比较，肺循环具有低压（肺循环血压仅为体循环的1/10）、低阻及高容的特点。当二尖瓣狭窄、左心功能低下时，肺毛细血管压可增高，继而发生肺水肿。在各种原因引起的低蛋白血症时，会发生肺间质水肿或胸膜腔液体漏出。肺有两组血管供应，肺循环的动静脉为气体交换的功能血管，体循环的支气管动静脉为气道和脏层胸膜的营养血管。肺与全身各器官的血

笔记

液及淋巴循环相通，所以皮肤软组织疖痈的菌栓、深静脉形成的血栓、癌肿的癌栓，都可以到达肺脏，分别引起继发性肺脓肿、肺血栓栓塞症和转移性肺癌等。消化系统的肿瘤，如胃癌经腹膜后淋巴结转移至肺，引起两肺转移癌病灶。肺部病变亦可向全身播散，如肺癌、肺结核播散至骨、脑、肝等器官，同样亦可在肺本身发生病灶播散。此外，全身免疫性疾病（如结节病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎）、肾脏病（如尿毒症）及血液病（如白血病）等均可累及肺。

【呼吸系统疾病的诊断】

疾病的临床诊断是建立在医学知识和临床经验的基础之上，并通过对患者进行必要的医学检查，对疾病的表现进行辩证逻辑思维所做出的结论。在呼吸系统疾病的诊断中，详细的病史和体格检查是基础，影像学检查，如普通X线和电子计算机X线体层显像（CT）胸部检查对肺部疾病的诊断具有特殊的重要意义。同时，还应结合常规化验及其他特殊检查结果，进行全面综合分析，去伪存真、由表及里地获得客观准确的结论。

（一）病史

了解与肺部传染性疾病患者（如活动性肺结核）的密切接触史，对诊断十分重要。对于主诉呼吸困难，双肺表现为弥漫性病变的患者，应询问无机粉尘、有机粉尘接触的职业史；对不能用其他原因解释的肺动脉高压、肺心病患者，应询问是否有睡眠中严重打鼾或下肢静脉血栓以确定是否由睡眠呼吸暂停综合征或肺栓塞所致；对于反复发生两肺下叶背段和后基底段肺炎的患者，考虑吸入性的可能性大，应问清是否经常醉酒，有无饮水呛咳史；对怀疑寄生虫感染的患者，应询问有无生食溪蟹、蝲蛄等饮食史；询问吸烟史时，应有年包数的定量记载；此外，还应注意导致肺部病变的某些药物，如胺碘酮可引起肺纤维化，血管紧张素转化酶抑制剂可引起顽固性咳嗽，β受体拮抗剂可引起支气管痉挛等。某些疾病，如支气管哮喘、特发性肺纤维化、囊性肺纤维化和肺泡微结石症等可有家族史。

（二）症状

呼吸系统的局部症状主要有咳嗽、咳痰、咯血、气促（急）、喘鸣和胸痛等，在不同的肺部疾病中，他们有各自的特点。

1. 咳嗽　急性发作的刺激性干咳伴有发热、声嘶常为急性喉、气管、支气管炎。常年咳嗽，秋冬季加重提示慢阻肺。急性发作的咳嗽伴胸痛，可能是肺炎。发作性干咳，且夜间多发者，可能是咳嗽变异性哮喘。高亢的干咳伴有呼吸困难可能是支气管肺癌累及气管或主支气管。持续而逐渐加重的刺激性干咳伴有气促（急）则考虑特发性肺纤维化或支气管肺泡癌。

2. 咳痰　痰的性状、量及气味对诊断有一定的帮助。痰由白色泡沫或黏液状转为脓性多为细菌性感染，大量黄脓痰常见于肺脓肿或支气管扩张，铁锈样痰可能是肺炎链球菌感染，红棕色胶冻样痰可能是肺炎克雷伯杆菌感染。大肠杆菌感染时，脓痰有恶臭，肺阿米巴病呈咖啡样痰，肺吸虫病为果酱样痰。痰量的增减反映感染的加剧或炎症的缓解，若痰量突然减少，且出现体温升高，可能与支气管引流不畅有关。肺水肿时，则可能咳粉红色稀薄泡沫痰。

3. 咯血　痰中经常带血是肺结核、肺癌的常见症状。咯鲜血多见于支气管扩张，也可见于肺结核、急性支气管炎、肺炎和肺血栓栓塞症，二尖瓣狭窄可引起各种不同程度的咯血。

4. 呼吸困难　呼吸困难可表现在呼吸频率、深度及节律改变等方面。按其发作快慢分为急性、慢性和反复发作性。突发胸痛后出现气急应考虑气胸，若再有咯血则要警惕肺梗死。夜间发作性端坐呼吸提示左心衰竭或支气管哮喘发作。数日或数周内出现的渐进性呼吸困难伴有一侧胸闷，要注意大量胸腔积液。慢性进行性呼吸困难多见于慢阻肺和弥漫性肺纤维化。反复发作性呼吸困难且伴有哮鸣音主要见于支气管哮喘。在分析呼吸困难时还应注意是吸气性还是呼气性呼吸困难，前者见于肿瘤或异物堵塞引起的大气道狭窄、喉头水肿、喉-气管炎症等；后者主要见于支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿等。大量气胸、大量胸腔积液及胸廓限制性疾病则表现为混合型呼吸困难。

笔记

5. 胸痛 外伤、炎症、肿瘤等都可能引起胸痛。胸膜炎、肺部炎症、肿瘤和肺梗死是呼吸系统疾病引起胸痛最常见的病因。自发性气胸由于胸闷粘连处撕裂产生突发性胸痛。肋间神经痛、肋软骨炎、带状疱疹、柯萨奇病毒感染引起的胸痛常表现为胸壁表浅部位的疼痛。非呼吸系统疾病引起的胸痛中,最重要的是心绞痛和心肌梗死,其特点是胸骨后或左前胸部位的胸痛,可放射至左肩。此外,还应注意心包炎、主动脉夹层等所致的胸痛。腹部脏器疾病,如胆石症和急性胰腺炎等有时亦可表现为不同部位的胸痛,须注意鉴别。

(三)体征

呼吸医生对体格检查应克服两种不良倾向:其一,重视X线检查而轻体检;其二,只查胸部而忽略身体的其他部位。不同疾病或疾病的不同阶段由于病变的性质、范围不同,胸部体征可以完全正常或明显异常。支气管病变以干、湿性啰音为主;肺部炎变可有呼吸音性质、音调和强度的改变,大面积炎变可呈实变体征;肺纤维化时可听到特征性的Velcro啰音。胸膜炎时可有胸膜摩擦感和摩擦音;当出现气胸、胸腔积液和肺不张时,可出现气管移位和患侧的呼吸音消失。呼吸系统疾病可有肺外表现,如支气管肺癌可引起杵状指(趾)等。

(四)实验室和辅助检查

1. 血液检查 呼吸系统感染时,中性粒细胞增加,有时还伴有中毒颗粒;嗜酸性粒细胞增加提示过敏性因素、曲霉菌或寄生虫感染;其他血清学抗体试验,如荧光抗体、免疫电泳、酶联免疫吸附测定等,对于病毒、支原体和细菌感染的诊断均有一定价值。

2. 抗原皮肤试验 哮喘的变应原皮肤试验阳性有助于变应体质的确定和相应抗原的脱敏治疗。对结核和真菌呈阳性的皮肤反应仅说明已受感染,但并不能确定患病。

3. 痰液检查 痰涂片在每个低倍镜视野里上皮细胞<10个,白细胞>25个或白细胞/上皮细胞>2.5个为合格的痰标本。定量培养$\geq 10^7$cfu/ml可判定为致病菌。经环甲膜穿刺气管吸引或经纤维支气管镜防污染毛刷采样获得的痰标本得到的结果可信度更高。痰涂片中查到抗酸杆菌对诊断肺结核价值很高,痰标本中培养出结核杆菌是确诊肺结核最可靠的证据。反复做痰脱落细胞学检查,有助于肺癌的诊断。

4. 胸腔积液检查和胸膜活检 常规胸液检查可明确渗出性还是漏出性胸液。检查胸液的溶菌酶、腺苷脱氨酶、癌胚抗原及进行染色体分析,有助于结核性与恶性胸液的鉴别。脱落细胞和胸膜病理活检对明确肿瘤或结核有诊断价值。

5. 影像学检查 胸部X线摄片和CT对于明确肺部病变部位、性质以及有关气管、支气管通畅程度有重要价值。造影增强CT对淋巴结肿大、肺栓塞、肺内占位性病变均有重要的诊断和鉴别诊断意义。磁共振成像(MRI)对纵隔疾病和肺血栓栓塞症有较大帮助。支气管动脉造影术和栓塞术对咯血有较好的诊治价值。胸部超声检查可用于胸腔积液的诊断与穿刺定位以及紧贴胸膜病变的引导穿刺等。

6. 支气管镜和胸腔镜 硬质支气管镜多已被纤维支气管镜(纤支镜)所替代,前者仅必要时才用于气管内肿瘤或异物的摘除手术。纤支镜能弯曲自如、深入到亚段支气管,能直视病变,还能做黏膜刷检和活检、经支气管镜肺活检、经纤支镜对纵隔肿块穿刺针吸活检、经纤支镜支气管肺泡灌洗等。对取得的组织及回收的灌洗液进行检查分析,有助于明确疾病的诊断。还可以结合支气管内超声(EBUS)完成对纵隔肿块的穿刺针吸活检,提高检查的成功率并减少风险。纤支镜还能发挥治疗作用,可通过它取出异物、止血,用高频电刀、激光、微波及药物注射治疗良、恶性肿瘤。借助纤支镜的引导还可以作气管插管。胸腔镜已广泛用于胸膜活检、肺活检。

7. 放射性核素扫描 应用放射性核素作肺通气/灌注显像检查,对肺栓塞和血管病变的诊断价值较高,对肺部肿瘤及其骨转移、弥漫性肺部病变的诊断也有较高的参考价值。正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography,PET)对于呼吸系统疾病的诊断有一定辅助价值,例如PET可以较准确地对肺癌有无纵隔淋巴结转移进行鉴别诊断。

笔记

8. 肺活体组织检查 是确诊疾病的重要方法。获取活组织标本的方法主要有以下几种：①经纤支镜、胸腔镜或纵隔镜等内镜的方法，适用于病变位于肺深部或纵隔者；②在 X 线、CT 引导下进行经皮肺活检，适用于非邻近心血管的肺内病变；③在 B 超引导下进行经皮肺活检，适用于病变部位贴近胸膜者；④开胸肺活检或电视辅助胸腔镜肺活检，适用于其他方法检查未能确诊又有很强指征者。

9. 呼吸功能测定 通过其测定可了解呼吸系统疾病对肺功能损害的性质及程度，对某些肺部疾病的早期诊断具有重要价值。如慢阻肺表现为阻塞性通气功能障碍，而肺纤维化、胸廓畸形、胸腔积液、胸膜增厚或肺切除术后均显示限制性通气功能障碍。这些变化常在临床症状出现之前已存在。两种通气障碍的特点见表 2-1-1 和最大呼气流量容积曲线图（图 2-1-1）。弥散功能测定有助于明确换气功能损害的情况，如特发性肺纤维化及弥散性肺泡癌的弥散功能损害尤为突出。呼吸肌功能和呼吸中枢敏感性反应测定，结合动脉血气分析，可对呼吸衰竭的性质、程度以及防治和疗效等做出全面评价。

表 2-1-1 阻塞性和限制性通气功能障碍的肺容量和通气功能的特征性变化

检测指标	阻塞性	限制性
VC	减低或正常	减低
RV	增加	减低
TLC	正常或增加	减低
RV/TLC	明显增加	正常或略增加
FEV_1	减低	正常或减低
FEV_1/FVC	减低	正常或增加
MMFR	减低	正常或减低

注：VC 为肺活量，RV 为残气量，TLC 为肺总量，FEV_1 为第一秒用力呼气容积，FVC 为用力肺活量，MMFR 为最大呼气中期流速

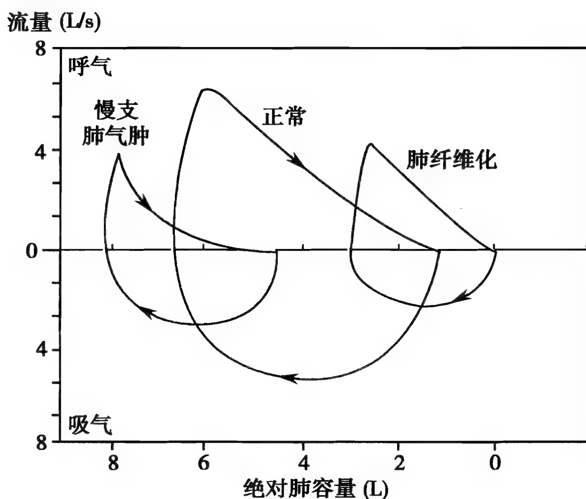


图 2-1-1 正常人、肺气肿和肺纤维化患者在用力吸气和用力呼气时的典型流量-容积曲线

【呼吸系统疾病的防治进展】

（一）重视烟草危害，预防为主，防治结合

笔记

吸烟危害健康是不争的医学结论。吸烟直接损害呼吸道，是引起呼吸系统疾病的首要危险

因素。吸烟所引起的6种主要致死性疾病(包括慢阻肺、下呼吸道感染、结核、肺癌、缺血性心血管病和脑血管病)中呼吸系统疾病占多半。戒烟可以使肺功能下降速率明显延缓,预防或改善慢阻肺。通过大力普及防癌知识、纠正不良生活习惯(戒烟)、早期发现、早期诊断和早期治疗,可以有效预防或改善肺癌的预后。因此,控制吸烟是防治呼吸系统疾病最重要和最为可行的措施。应该说,吸烟及控制吸烟问题是呼吸系统疾病预防和治疗领域亟待解决的重大问题,也是呼吸医师必须给予关注、承担责任和付诸行动的重要方面。如同在对感染性疾病和职业性疾病的防治中产生了感染病学与职业病学一样,关于吸烟危害健康的研究与防治实践正在逐步形成一个专门的学科体系,我们称之为烟草病学(tobacco medicine),其主要学科框架包括烟草及吸烟行为、烟草依赖、吸烟及二手烟暴露的流行状况,吸烟对健康的危害,二手烟暴露对健康的危害,戒烟的健康益处,戒烟及烟草依赖的治疗等方面内容。呼吸医师应当承担其责任与使命,积极宣传戒烟,开展并加强烟草病学的学科建设,深入进行吸烟致病机制的研究,建立戒烟门诊,采取切实有效的戒烟措施。烟草依赖目前已被世界卫生组织(WHO)作为一种疾病列入国际疾病分类(ICD-10,F17.2),医务人员应该帮助吸烟者进行戒烟尝试,提供戒烟咨询,辅以药物治疗。目前戒烟药物主要包括尼古丁替代治疗药物(咀嚼胶,贴片,舌下含片等)、伐尼克兰($\alpha_4\beta_2$尼古丁受体激动剂)、安非他酮缓释剂(一种抗抑郁药),均可不同程度地提高戒烟成功率。

同时,减少大气污染也是预防呼吸系统疾病发生发展的重要措施。必须严格执行国家环保部门制定的空气污染容许标准,加强监督。

(二)重视呼吸细胞分子生物学研究

呼吸细胞分子生物学近几十年来取得了较大进展。从蛋白质水平来看,目前在哮喘、间质性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征等疾病的炎症机制及其介质等方面的研究加深了对疾病的认识,并在探讨新的药物治疗研究方向上给了极大的启示。在基因水平对α_1-抗胰蛋白酶缺乏、肺囊性纤维化、肺癌等进行深入研究,取得了重要进展。遗传性α_1-抗胰蛋白酶缺乏极易导致肺气肿,系第14对染色体上α_1-抗胰蛋白酶基因突变的结果;肺囊性纤维化是由于囊性纤维化跨膜调节蛋白(CFTR)基因缺陷导致细胞膜上的氯离子通道功能受损或缺失,目前已开展该疾病的基因治疗临床研究。肺癌的分子生物学研究已揭示两类基因的改变,一类是某些原癌基因(如*ras*和*myc*家族)的活化;另一类是隐性癌基因或称抑癌基因(如*Rb*基因、*p53*基因等)的失活。进入21世纪之后,许多研究成果被采用,作为对肿瘤进行靶向控制的治疗靶点。表皮生长因子(EGF)受体酪氨酸酶抑制剂在对亚洲非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的研究中获得了令人兴奋的疗效,已应用于临床。分子生物学研究代表当今医学生物学的一个发展方向,期望将来有更多的突破与发展,但其耗资大,周期长。我国起步较晚,应结合我国国情,有规划地发展。

(三)发展呼吸危重症医学

呼吸医师肩负着各种呼吸衰竭救治的重任,由于呼吸重症监护医学仪器设备的创新,呼吸重症监护病房(RICU)组织及管理系统的建立,特别是呼吸支持技术的发展与完善,极大地丰富了重症患者呼吸衰竭抢救的理论与实践,降低了病死率。经过70余年的临床应用,呼吸机在现代医学中已具有十分重要的地位,在呼吸系统危重疾病的抢救中,常能发挥“起死回生”的作用。正确选用呼吸机类型和通气方式,合理调节参数,尽可能减少并发症发生等一系列问题均需要呼吸医师在实践中学习,逐步掌握。

(四)重视呼吸康复

慢性肺部疾病特别是慢阻肺所致肺功能损害导致患者劳动能力甚至生活能力缺失。除急性期治疗之外,还要努力改善这些患者的生命质量,减少急性恶化,因此呼吸康复也是临床医生应当关心和重视的问题。目前国外在康复治疗的组织管理、宣传教育、呼吸锻炼、家庭氧疗、心理治疗、回归社会等许多方面均有比较深入的研究。

我国呼吸康复刚刚起步,需要努力探索,积累经验,逐步建立一套适合我国社会经济发展水

笔记

平和文化背景的呼吸康复模式。

【努力学好呼吸系统疾病诊治知识】

（一）高度重视呼吸系统疾病篇的学习

长期以来，由于多种原因，在世界范围内呼吸学科并未受到应有的重视，这种倾向是错误的。如前所述，呼吸系统疾病是常见病、多发病，严重危害人们的身体健康和生命安全。由于临床各个学科的医师在工作中都会经常碰到呼吸系统疾病问题，因而都需要具备相关的基本知识。

（二）充分应用在基础医学学习阶段所学习的知识

例如认真复习病理生理学课程中缺氧、酸碱平衡紊乱等章节，对于学好本篇中的呼吸衰竭一章就非常有用。

（三）注意了解呼吸专科诊治技术

例如肺功能检测、动脉血气分析、纤维支气管镜检查及治疗技术以及机械通气技术等。X线影像学诊断技术在呼吸系统疾病诊治中具有特殊的重要价值，翔实的病史资料、细致全面的体格检查以及适当的X线资料构成了呼吸系统疾病诊断思维所依赖的基础材料，对其应全面分析，不可偏废。今后有志从事呼吸系统专科工作者更应重视这些专科特点，努力学习，加以掌握。

（徐永健）

笔记

第二章　急性上呼吸道感染和急性气管支气管炎

第一节　急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory tract infection)简称上感,为外鼻孔至环状软骨下缘包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称。主要病原体是病毒,少数是细菌。发病不分年龄、性别、职业和地区,免疫功能低下者易感。通常病情较轻、病程短、可自愈,预后良好。但由于发病率高,不仅可影响工作和生活,有时还可伴有严重并发症,并有一定的传染性,应积极防治。

【流行病学】

上感是人类最常见的传染病之一,多发于冬春季节,多为散发,且可在气候突变时小规模流行。主要通过患者喷嚏和含有病毒的飞沫空气传播,或经污染的手和用具接触传播。可引起上感的病原体大多为自然界中广泛存在的多种类型病毒,同时健康人群亦可携带,机体对其感染后产生的免疫力较弱、短暂,病毒间也无交叉免疫,故可反复发病。

【病因和发病机制】

急性上感约有70%～80%由病毒引起,包括鼻病毒、冠状病毒、腺病毒、流感和副流感病毒以及呼吸道合胞病毒、埃可病毒和柯萨奇病毒等。另有20%～30%的上感为细菌引起,可单纯发生或继发于病毒感染后发生,多见口腔定植菌溶血性链球菌,其次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和葡萄球菌等,偶见革兰氏阴性杆菌。但接触病原体后是否发病,还取决于传播途径和人群易感性。淋雨、受凉、气候突变、过度劳累等可降低呼吸道局部防御功能,致使原存的病毒或细菌迅速繁殖,或者直接接触携带病原体的患者,由喷嚏、空气以及污染的手和用具诱发本病。老幼体弱,免疫功能低下或有慢性呼吸道疾病,如鼻窦炎、扁桃体炎者更易发病。

【病理】

组织学上可无明显病理改变,亦可出现上皮细胞损伤。可有炎症因子参与发病,使上呼吸道黏膜血管充血和分泌物增多、单核细胞浸润、浆液性及黏液性炎性渗出。继发细菌感染者可有中性粒细胞浸润及脓性分泌物。

【临床表现】

临床表现有以下类型。

（一）普通感冒

普通感冒(common cold)为病毒感染引起,俗称“伤风”,又称急性鼻炎或上呼吸道卡他。起病较急,主要表现为鼻部症状,如喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕,也可表现为咳嗽、咽干、咽痒或烧灼感甚至鼻后滴漏感。后三种表现与病毒诱发的炎症介质导致的上呼吸道传入神经高敏状态有关。2～3天后鼻涕变稠,可伴咽痛、头痛、流泪、味觉迟钝、呼吸不畅、声嘶等,有时可由于咽鼓管炎致听力减退。严重者有发热、轻度畏寒和头痛等。体检可见鼻腔黏膜充血、水肿、有分泌物,咽部可为轻度充血。一般5～7天痊愈,伴发并发症者可致病程迁延。

（二）急性病毒性咽炎和喉炎

由鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒以及肠病毒、呼吸道合胞病毒等引起。临床表现为咽痒和灼热感,咽痛不明显。咳嗽少见。急性喉炎多为流感病毒、副流感病毒及腺病毒等引

笔记

起，临床表现明显声嘶、讲话困难、可有发热、咽痛或咳嗽，咳嗽又使咽痛加重。体检可见喉部充血、水肿，局部淋巴结轻度肿大和触痛，有时可闻及喉部的喘息声。

（三）急性疱疹性咽峡炎

多发于夏季，多见于儿童，偶见于成人。由柯萨奇病毒A引起，表现为明显咽痛、发热，病程约一周。查体可见咽部充血，软腭、悬雍垂、咽及扁桃体表面有灰白色疱疹及浅表溃疡，周围伴红晕。

（四）急性咽结膜炎

多发于夏季，由游泳传播，儿童多见。主要由腺病毒、柯萨奇病毒等引起。表现发热、咽痛、畏光、流泪、咽及结膜明显充血。病程4～6天。

（五）急性咽扁桃体炎

病原体多为溶血性链球菌，其次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和葡萄球菌等。起病急，咽痛明显，伴发热、畏寒，体温可达39℃以上。查体可发现咽部明显充血，扁桃体肿大和充血，表面有黄色脓性分泌物，有时伴有颌下淋巴结肿大、压痛，而肺部查体无异常体征。

【实验室检查】

（一）血液检查

因多为病毒性感染，白细胞计数正常或偏低，伴淋巴细胞比例升高。细菌感染者可有白细胞计数与中性粒细胞增多和核左移现象。

（二）病原学检查

因病毒类型繁多，且明确类型对治疗无明显帮助，一般无需病原学检查。需要时可用免疫荧光法、酶联免疫吸附法、血清学诊断或病毒分离鉴定等方法确定病毒的类型。细菌培养可判断细菌类型并做药物敏感试验以指导临床用药。

【并发症】

少数患者可并发急性鼻窦炎、中耳炎、气管-支气管炎。以咽炎为表现的上呼吸道感染，部分患者可继发溶血性链球菌引起的风湿热、肾小球肾炎等，少数患者可并发病毒性心肌炎，应予警惕。

【诊断与鉴别诊断】

根据鼻咽部症状和体征，结合周围血象和阴性的胸部X线检查可作出临床诊断。一般无需病因诊断，特殊情况下可进行细菌培养和病毒分离，或病毒血清学检查等确定病原体。但须与初期表现为感冒样症状的其他疾病鉴别。

（一）过敏性鼻炎

起病急，常表现为鼻黏膜充血和分泌物增多，伴有突发性连续喷嚏、鼻痒、鼻塞和大量清涕，无发热，咳嗽较少。多由过敏因素如螨虫、灰尘、动物毛皮、低温等刺激引起。如脱离过敏原，数分钟至1～2小时内症状即消失。检查可见鼻黏膜苍白、水肿，鼻分泌物涂片可见嗜酸粒细胞增多，皮肤过敏试验可明确过敏原。

（二）流行性感冒

为流感病毒引起，可为散发，时有小规模流行，病毒发生变异时可大规模暴发。起病急，鼻咽部症状较轻，但全身症状较重，伴高热、全身酸痛和眼结膜炎症状。取患者鼻洗液中黏膜上皮细胞涂片，免疫荧光标记的流感病毒免疫血清染色，置荧光显微镜下检查，有助于诊断。近来已有快速血清PCR方法检查病毒，可供鉴别。

（三）急性气管支气管炎

表现为咳嗽、咳痰，血白细胞可升高，鼻部症状较轻，X线胸片常见肺纹理增强。

（四）急性传染病前驱症状

很多病毒感染性疾病，如麻疹、脊髓灰质炎、脑炎、肝炎和心肌炎等疾病前期表现类似。初

笔记

期可有鼻塞、头痛等类似症状，应予重视。但如果在一周内呼吸道症状减轻反而出现新的症状，需进行必要的实验室检查，以免误诊。

【治疗】

由于目前尚无特效抗病毒药物，以对症治疗为主，同时戒烟、注意休息、多饮水、保持室内空气流通和防治继发性细菌感染。

（一）对症治疗

对有急性咳嗽、鼻后滴漏和咽干的患者可予伪麻黄碱治疗以减轻鼻部充血，亦可局部滴鼻应用，必要时加用解热镇痛类药物。小儿感冒忌用阿司匹林，以防 Reye 综合征。

（二）抗生素治疗

普通感冒无需使用抗生素。有白细胞升高、咽部脓苔、咯黄痰和流鼻涕等细菌感染证据，可根据当地流行病学史和经验选用口服青霉素、第一代头孢菌素、大环内酯类药物或喹诺酮类药物。极少需要根据病原菌选用敏感的抗生素。

（三）抗病毒药物治疗

由于目前药物滥用而造成流感病毒耐药现象，所以对于无发热、免疫功能正常、发病不超过 2 天的患者一般无需应用抗病毒药物。对于免疫缺陷患者，可早期常规使用。利巴韦林和奥司他韦（oseltamivir）有较广的抗病毒谱，对流感病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒等有较强的抑制作用，可缩短病程。

（四）中药治疗

可辨证给予清热解毒或辛温解表和有抗病毒作用的中药，有助于改善症状，缩短病程。

【预防】

重在预防，隔离传染源有助于避免传染。加强锻炼、增强体质、改善营养、饮食生活规律、避免受凉和过度劳累有助于降低易感性，是预防上呼吸道感染最好的方法。年老体弱易感者应注意防护，上呼吸道感染流行时应戴口罩，避免在人多的公共场合出入。

［附］流行性感冒

流行性感冒（influenza）简称流感，是由流行性流感病毒引起的急性呼吸道传染病。起病急，高热、头痛、乏力、眼结膜炎和全身肌肉酸痛等中毒症状明显，而呼吸道卡他症状轻微。主要通过接触及空气飞沫传播。发病有季节性，北方常在冬春季，而南方全年可以流行，由于变异率高，人群普遍易感。发病率高，在全世界包括中国已引起多次暴发流行，严重危害人类生命安全。

【病原体】

流感病毒属正黏病毒科，为 RNA 病毒。病毒表面有一层脂质包膜，膜上有糖蛋白突起，由血凝素和神经氨酸酶构成。根据核蛋白抗原性不同，可将流感病毒分为甲、乙、丙三型，再根据血凝素和神经氨酸酶抗原性的差异将甲型流感病毒分为不同亚型。抗原变异是流感病毒独特的最显著的特征。甲型流感病毒极易发生变异，主要是血凝素 H 和神经氨酸酶 N 的变异。甲型流感病毒 H 有 15 种，N 有 9 种。根据抗原变异的大小，人体的原免疫力对变异的新病毒可完全无效或部分无效，从而引起流感流行。乙型流感病毒也易发生变异，丙型流感病毒一般不发生变异。

甲型流感病毒常引起大流行，病情较重；乙型和丙型流感病毒引起流行和散发，病情相对较轻。由于流感病毒抗原性变化较快，人类无法获得持久的免疫力。流感大流行时无明显季节性，散发流行以冬、春季较多。患者以小儿与青年较多见。

【发病机制和病理】

流感病毒主要通过空气中的病毒颗粒人-人传播。流感病毒侵入呼吸道的纤毛柱状上皮细

笔记

胞内进行复制，借神经氨酸酶的作用从细胞释放，再侵入其他柱状上皮细胞引起变性、坏死与脱落。并发肺炎时肺充血、水肿，肺泡内含有纤维蛋白和渗出液，呈现支气管肺炎改变。

【临床表现】

分为单纯型、胃肠型、肺炎型和中毒型。潜伏期 1～3 天。有明显的流行和暴发。急性起病，出现畏寒、高热、头痛、头晕、全身酸痛、乏力等中毒症状。鼻咽部症状较轻，可有食欲减退。胃肠型者伴有腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状，儿童多于成人。肺炎型者表现为肺炎，甚至呼吸衰竭。中毒型者有全身毒血症表现，严重者可致休克、弥散性血管内凝血、循环衰竭，直至死亡。

【实验室检查】

外周血象：白细胞总数不高或减低，淋巴细胞相对增加。病毒分离：鼻咽分泌物或口腔含漱液可用于分离流感病毒。血清学检查：疾病初期和恢复期双份血清抗流感病毒抗体滴度有 4 倍或以上升高，有助于回顾性诊断。患者呼吸道上皮细胞查流感病毒抗原阳性。标本经敏感细胞过夜增殖 1 代后查流感病毒抗原阳性。快速血清病毒 PCR 检查有助于其早期诊断。流感诊断需要结合疾病流行情况进行判断，并考虑到病毒抗原检测的假阳性和假阴性。

【治疗】

流行性感冒的治疗要点如下。

（一）隔离

应对疑似和确诊患者进行隔离。

（二）对症治疗

可应用解热药、缓解鼻黏膜充血药、止咳祛痰药等。

（三）抗病毒治疗

应在发病 48 小时内使用。神经氨酸酶抑制剂类药物能抑制流感病毒复制，降低致病性，减轻症状，缩短病程，减少并发症。此类药毒性低，较少耐药且耐受性好，是目前治疗流感最好的药物。奥司他韦（oseltamivir）成人剂量每次 75mg，每日 2 次，连服 5 天，对流感病毒和禽流感病毒 H5N1 和 H9N2 有抑制作用。扎那米韦（zanimivir）每次 5mg，每日 2 次，连用 5 天，可用于成年患者和 12 岁以上青少年患者。局部应用后药物在上呼吸道积聚，可抑制病毒复制与释放，无全身不良反应。另外，离子通道 M_2 阻滞剂金刚烷胺（amantadine）和金刚乙胺（rimantadine）可抑制禽流感病毒株的复制，早期应用可阻止病情发展、减轻病情、改善预后。金刚烷胺成人剂量每日 100～200mg，分 2 次口服，疗程 5 天，但副作用较多，包括中枢神经系统和胃肠道副作用，肾功能受损者酌减剂量，有癫痫病史者忌用。但大多数分离到的禽流感病毒（H5N1）对金刚烷胺、金刚乙胺有较强的耐药性。

（四）支持治疗和预防并发症

注意休息、多饮水、增加营养，给易于消化的饮食。纠正水、电解质紊乱。密切观察、监测并预防并发症。呼吸衰竭时给予呼吸支持治疗。在有继发细菌感染时及时使用抗生素。

【预后】

与病毒毒力，自身免疫状况有关。年老体弱者易患肺炎性流感且病死率较高。单纯型流感预后较好。

第二节 急性气管-支气管炎

急性气管-支气管炎（acute tracheobronchitis）是由生物、理化刺激或过敏等因素引起的急性气管-支气管黏膜炎症。多散发，无流行倾向，年老体弱者易感。症状主要为咳嗽和咳痰，常发生于寒冷季节或气候突变时，也可由急性上呼吸道感染迁延不愈所致。

笔记

【病因和发病机制】

（一）微生物

病原体与上呼吸道感染类似。病毒常为腺病毒、流感病毒（甲、乙型）、冠状病毒、鼻病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒和副流感病毒。细菌常为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌等。近年来衣原体和支原体感染明显增加，在病毒感染的基础上继发细菌感染亦较多见。

（二）理化因素

冷空气、粉尘、刺激性气体或烟雾（如二氧化硫、二氧化氮、氨气、氯气等）吸入，可刺激气管-支气管黏膜引起急性损伤和炎症反应。

（三）过敏反应

机体对吸入性致敏原如花粉、有机粉尘、真菌孢子、动物毛皮及排泄物等过敏，或对细菌蛋白质过敏。钩虫、蛔虫的幼虫在肺内移行也可引起气管-支气管急性炎症反应。

【病理】

气管、支气管黏膜充血水肿，淋巴细胞和中性粒细胞浸润，同时可伴纤毛上皮细胞损伤、脱落和黏液腺体肥大增生。合并细菌感染时，分泌物呈脓性。

【临床表现】

（一）症状

通常起病较急，全身症状较轻，可有发热。初为干咳或少量黏液痰，随后痰量增多，咳嗽加剧，偶伴痰中带血。咳嗽、咳痰可延续2～3周，如迁延不愈，可演变成慢性支气管炎。伴支气管痉挛时，可出现程度不等的胸闷气促。

（二）体征

可无明显阳性表现，或在两肺闻及散在干、湿性啰音，部位不固定，咳嗽后可减少或消失。

【实验室和其他辅助检查】

周围血白细胞计数可正常，但由细菌感染引起者，可伴白细胞总数和中性粒细胞百分比升高，血沉加快，痰培养可见致病菌。X线胸片大多为肺纹理增强，少数无异常发现。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史、咳嗽和咳痰等症状，两肺散在干、湿性啰音等体征，结合血象和X线胸片，可作出临床诊断。病毒和细菌检查有助于病因诊断，需与下列疾病相鉴别。

（一）流行性感冒

起病急骤，发热较高，全身中毒症状（如全身酸痛、头痛、乏力等）明显，呼吸道局部症状较轻。流行病史、分泌物病毒分离和血清学检查有助于鉴别。

（二）急性上呼吸道感染

鼻咽部症状明显，咳嗽轻微，一般无痰。肺部无异常体征。胸部X线正常。

（三）其他

其他肺部疾病如支气管肺炎、肺结核、肺癌、肺脓肿、麻疹、百日咳等多种疾病可有类似的咳嗽、咳痰表现，应详细检查，以资鉴别。

【治疗】

（一）对症治疗

咳嗽、无痰或少痰，可用右美沙芬、喷托维林（咳必清）镇咳。咳嗽、有痰而不易咳出，可选用盐酸氨溴索、溴己新（必嗽平）、桃金娘油化痰，也可雾化祛痰。较常用的为兼顾止咳和化痰的复方甘草合剂，也可选用其他中成药止咳祛痰。发生支气管痉挛时可用平喘药如茶碱、β_2受体激动剂、胆碱能阻滞剂等。发热可用解热镇痛药对症处理。

（二）抗生素治疗

仅在有细菌感染证据时使用。一般咳嗽10天以上，细菌、支原体、肺炎衣原体、鲍特菌等感

笔记

染的概率较大。可首选新大环内酯类或青霉素类药物,亦可选用头孢菌素类或喹诺酮类等药物。美国疾病控制中心推荐服用阿奇霉素5天,克拉霉素7天或红霉素14天。多数患者口服抗生素即可,症状较重者可经肌肉注射或静脉滴注给药,少数患者需根据病原体培养结果指导用药。

(三)一般治疗

多休息,多饮水,避免劳累。

【预后】

多数患者预后良好,少数体质弱者可迁延不愈,应引起足够重视。

【预防】

增强体质,避免劳累,防止感冒。改善生活卫生环境,防止空气污染。清除鼻、咽、喉等部位的病灶。

(白春学)

笔记

第三章 慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病

第一节 慢性支气管炎

慢性支气管炎(chronic bronchitis)简称慢支,是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症。临床上以咳嗽、咳痰为主要症状,或有喘息,每年发病持续3个月或更长时间,连续2年或2年以上,并排除具有咳嗽、咳痰、喘息症状的其他疾病。

【病因与发病机制】

本病的病因尚不完全清楚,可能是多种环境因素与机体自身因素长期相互作用的结果。

(一)吸烟

吸烟为最重要的环境发病因素,吸烟者慢性支气管炎的患病率比不吸烟者高2~8倍。烟草中的焦油、尼古丁和氢氰酸等化学物质具有多种损伤效应,如损伤气道上皮细胞和纤毛运动,使气道净化能力下降;促使支气管黏液腺和杯状细胞增生肥大,黏液分泌增多;刺激副交感神经而使支气管平滑肌收缩,气道阻力增加;使氧自由基产生增多,诱导中性粒细胞释放蛋白酶,破坏肺弹力纤维,诱发肺气肿形成等。

(二)职业粉尘和化学物质

接触职业粉尘及化学物质,如烟雾、变应原、工业废气及室内空气污染等,浓度过高或时间过长时,均可能促进慢性支气管炎发病。

(三)空气污染

大气中的有害气体如二氧化硫、二氧化氮、氯气等可损伤气道黏膜上皮,使纤毛清除功能下降,黏液分泌增加,为细菌感染增加条件。

(四)感染因素

病毒、支原体、细菌等感染是慢性支气管炎发生发展的重要原因之一。病毒感染以流感病毒、鼻病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒为常见。细菌感染常继发于病毒感染,常见病原体为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和葡萄球菌等。这些感染因素同样造成气管、支气管黏膜的损伤和慢性炎症。

(五)其他因素

免疫功能紊乱、气道高反应性、年龄增大等机体因素和气候等环境因素均与慢性支气管炎的发生和发展有关。如老年人肾上腺皮质功能减退,细胞免疫功能下降,溶菌酶活性降低,从而容易造成呼吸道的反复感染。寒冷空气可以刺激腺体增加黏液分泌,纤毛运动减弱,黏膜血管收缩,局部血循环障碍,有利于继发感染。

【病理】

支气管上皮细胞变性、坏死、脱落,后期出现鳞状上皮化生,纤毛变短、粘连、倒伏、脱失;各级支气管壁均有多种炎症细胞浸润,以中性粒细胞、淋巴细胞为主,急性发作期可见到大量中性粒细胞,严重者为化脓性炎症,黏膜充血、水肿;杯状细胞和黏液腺肥大和增生、分泌旺盛,大量黏液潴留;病情继续发展,炎症由支气管壁向其周围组织扩散,黏膜下层平滑肌束可断裂萎缩,黏膜下和支气管周围纤维组织增生;支气管壁的损伤-修复过程反复发生,进而引起支气管结构

笔记

重塑，胶原含量增加，瘢痕形成；进一步发展成阻塞性肺气肿时见肺泡腔扩大，肺泡弹性纤维断裂。

【临床表现】

（一）症状

缓慢起病，病程长，反复急性发作而病情加重。主要症状为咳嗽、咳痰，或伴有喘息。急性加重系指咳嗽、咳痰、喘息等症状突然加重。急性加重的主要原因是呼吸道感染，病原体可以是病毒、细菌、支原体和衣原体等。

1. 咳嗽 一般晨间咳嗽为主，睡眠时有阵咳或排痰。

2. 咳痰 一般为白色黏液和浆液泡沫性，偶可带血。清晨排痰较多，起床后或体位变动可刺激排痰。

3. 喘息或气急 喘息明显者常称为喘息性支气管炎，部分可能伴发支气管哮喘。若伴肺气肿时可表现为劳动或活动后气急。

（二）体征

早期多无异常体征。急性发作期可在背部或双肺底听到干、湿啰音，咳嗽后可减少或消失。如伴发哮喘可闻及广泛哮鸣音并伴呼气期延长。

（三）实验室和其他辅助检查

1. X 线检查 早期可无异常。反复发作者表现为肺纹理增粗、紊乱，呈网状或条索状、斑点状阴影，以双下肺野明显。

2. 呼吸功能检查 早期无异常。如有小气道阻塞时，最大呼气流速-容量曲线在 75% 和 50% 肺容量时流量明显降低。当使用支气管扩张剂后第一秒用力呼气容积（FEV_1）占用力肺活量（FVC）的比值（FEV_1/FVC）<0.70 提示已发展为慢性阻塞性肺疾病。

3. 血液检查 细菌感染时偶可出现白细胞总数和（或）中性粒细胞增高。

4. 痰液检查 可培养出致病菌。涂片可发现革兰阳性菌或革兰阴性菌，或大量破坏的白细胞和杯状细胞。

【诊断】

依据咳嗽、咳痰，或伴有喘息，每年发病持续 3 个月，连续 2 年或 2 年以上，并排除其他可以引起类似症状的慢性疾病。

【鉴别诊断】

1. 支气管哮喘 部分哮喘患者以刺激性咳嗽为特征，灰尘、油烟、冷空气等容易诱发咳嗽，常有家庭或个人过敏疾病史。对抗生素治疗无效，支气管激发试验阳性。

2. 嗜酸粒细胞性支气管炎 临床症状类似，X 线检查无明显改变或肺纹理增加，支气管激发试验多阴性，临床上容易误诊。诱导痰检查嗜酸粒细胞比例增加（$\geqslant 3\%$）可以诊断。

3. 肺结核 常有发热、乏力、盗汗及消瘦等症状。痰液查找抗酸杆菌及胸部 X 线检查可以鉴别。

4. 支气管肺癌 多数有数年吸烟史，顽固性刺激性咳嗽或过去有咳嗽史，近期咳嗽性质发生改变，常有痰中带血。有时表现为反复同一部位的阻塞性肺炎，经抗生素治疗未能完全消退。痰脱落细胞学、胸部 CT 及纤维支气管镜等检查可明确诊断。

5. 特发性肺纤维化 临床经过多缓慢，开始仅有咳嗽、咳痰，偶有气短。仔细听诊在胸部下后侧可闻爆裂音（Velcro 啰音）。血气分析示动脉血氧分压降低，而二氧化碳分压可不升高。高分辨螺旋 CT 检查有助诊断。

6. 支气管扩张 典型者表现为反复大量咯脓痰或反复咯血。X 线胸部拍片常见肺野纹理粗乱或呈卷发状。高分辨螺旋 CT 检查可确定诊断。

笔记

7. 其他引起慢性咳嗽的疾病 慢性咽炎、鼻后滴漏综合征、胃食管反流、某些心血管疾病

(如二尖瓣狭窄)等均有其各自的特点。

【治疗】

(一) 急性加重期的治疗

1. **控制感染**　多依据患者所在地常见病原菌经验性地选用抗生素,一般口服,病情严重时静脉给药。如左氧氟沙星0.4g,每日1次;罗红霉素0.3g,每日2次;阿莫西林2~4g/d,分2~4次口服;头孢呋辛1.0g/d,分2次口服;复方磺胺甲噁唑(SMZ-co),每次2片,每日2次。如果能培养出致病菌,可按药敏试验选用抗生素。

2. **镇咳祛痰**　可试用复方甘草合剂10ml,每日3次;或复方氯化铵合剂10ml,每日3次;或溴己新8~16mg,每日3次;或盐酸氨溴索30mg,每日3次;或桃金娘油0.3g,每日3次。干咳为主者可用镇咳药物,如右美沙芬或其合剂等。

3. **平喘**　有气喘者可加用支气管扩张剂,如氨茶碱0.1g,每日3次,或用茶碱控释剂;或β_2受体激动剂吸入。

(二) 缓解期治疗

1. 戒烟,避免吸入有害气体和其他有害颗粒。

2. 增强体质,预防感冒。

3. 反复呼吸道感染者可试用免疫调节剂或中医中药,如流感疫苗、肺炎疫苗、卡介菌多糖核酸、胸腺肽等,部分患者或可见效。

【预后】

部分患者可控制,不影响工作、学习;部分患者可发展成慢性阻塞性肺疾病甚至肺心病。

第二节　慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)简称慢阻肺,是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,与气道和肺组织对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常慢性炎症反应有关。肺功能检查对确定气流受限有重要意义。在吸入支气管扩张剂后,第一秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)(FEV_1/FVC)<0.70表明存在持续气流受限。

慢阻肺与慢性支气管炎和肺气肿(emphysema)有密切关系。如本章第一节所述,慢性支气管炎是指在除外慢性咳嗽的其他已知原因后,患者每年咳嗽、咳痰3个月以上并连续2年者。肺气肿则指肺部终末细支气管远端气腔出现异常持久的扩张,并伴有肺泡壁和细支气管的破坏,而无明显的肺纤维化。当慢性支气管炎、肺气肿患者肺功能检查出现持续气流受限时,则能诊断为慢阻肺;如患者只有慢性支气管炎和(或)肺气肿,而无持续气流受限,则不能诊断为慢阻肺。

一些已知病因或具有特征病理表现的疾病也可导致持续气流受限,如支气管扩张症、肺结核纤维化病变、严重的间质性肺疾病、弥漫性泛细支气管炎以及闭塞性细支气管炎等,但均不属于慢阻肺。

慢阻肺是呼吸系统疾病中的常见病和多发病,患病率和病死率均居高不下。1992年在我国北部和中部地区对102 230名农村成年人进行了调查,慢阻肺的患病率为3%。近年来对我国7个地区20 245名成年人进行调查,慢阻肺的患病率占40岁以上人群的8.2%。

因肺功能进行性减退,严重影响患者的劳动力和生活质量。慢阻肺造成巨大的社会和经济负担,根据世界银行/世界卫生组织发表的研究,预计至2020年时慢阻肺将占世界疾病经济负担的第五位。

【病因】

本病的病因与慢性支气管炎相似,可能是多种环境因素与机体自身因素长期相互作用的结

笔记

果。具体见本章第一节。

【发病机制】

（一）炎症机制

气道、肺实质及肺血管的慢性炎症是慢阻肺的特征性改变，中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞等炎症细胞均参与了慢阻肺的发病过程。中性粒细胞的活化和聚集是慢阻肺炎症过程的一个重要环节，通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶等多种生物活性物质引起慢性黏液高分泌状态并破坏肺实质。

（二）蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制

蛋白水解酶对组织有损伤、破坏作用；抗蛋白酶对弹性蛋白酶等多种蛋白酶具有抑制功能，其中α_1-抗胰蛋白酶（α_1-AT）是活性最强的一种。蛋白酶增多或抗蛋白酶不足均可导致组织结构破坏，产生肺气肿。吸入有害气体和有害物质可以导致蛋白酶产生增多或活性增强，而抗蛋白酶产生减少或灭活加快；同时氧化应激、吸烟等危险因素也可以降低抗蛋白酶的活性。先天性α_1-抗胰蛋白酶缺乏多见北欧血统的个体，我国尚未见正式报道。

（三）氧化应激机制

许多研究表明慢阻肺患者的氧化应激增加。氧化物主要有超氧阴离子、羟根、次氯酸、H_2O_2和一氧化氮等。氧化物可直接作用并破坏许多生化大分子如蛋白质、脂质和核酸等，导致细胞功能障碍或细胞死亡，还可以破坏细胞外基质；引起蛋白酶-抗蛋白酶失衡；促进炎症反应，如激活转录因子NF-κB，参与多种炎症介质的转录，如IL-8、TNF-α以及诱导型一氧化氮合酶（NOS）和环氧化物酶等的转录。

（四）其他机制

如自主神经功能失调、营养不良、气温变化等都有可能参与慢阻肺的发生、发展。

上述炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制、氧化应激机制以及自主神经功能失调等共同作用，产生两种重要病变：第一，小气道病变，包括小气道炎症、小气道纤维组织形成、小气道管腔黏液栓等，使小气道阻力明显升高。第二，肺气肿病变，使肺泡对小气道的正常牵拉力减小，小气道较易塌陷；同时，肺气肿使肺泡弹性回缩力明显降低。这种小气道病变与肺气肿病变共同作用，造成慢阻肺特征性的持续气流受限（图2-3-1）。

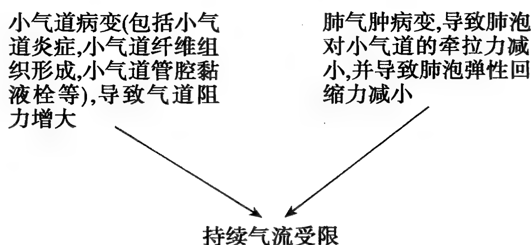


图2-3-1 慢阻肺持续气流受限的发病机制

【病理改变】

慢阻肺的病理改变主要表现为慢性支气管炎及肺气肿的病理变化。慢性支气管炎的病理改变请见本章第一节。

肺气肿的病理改变可见肺过度膨胀，弹性减退。外观灰白或苍白，表面可见多个大小不一的大疱。镜检见肺泡壁变薄，肺泡腔扩大、破裂或形成大疱，血液供应减少，弹力纤维网破坏。按累及肺小叶的部位，可将阻塞性肺气肿分为小叶中央型（图2-3-2）、全小叶型（图2-3-3）及介于两者之间的混合型三类，其中以小叶中央型为多见。小叶中央型是由于终末细支气管或一级呼吸性细支气管炎症导致管腔狭窄，其远端的二级呼吸性细支气管呈囊状扩张，其特点是囊状扩张的呼吸性细支气管位于二级小叶的中央区。全小叶型是呼吸性细支气管狭窄，引起所属



图2-3-2 小叶中央型肺气肿

笔记

终末肺组织，即肺泡管、肺泡囊及肺泡的扩张，其特点是气肿囊腔较小，遍布于肺小叶内。有时两型同时存在一个肺内称混合型肺气肿，多在小叶中央型基础上，并发小叶周边区肺组织膨胀。

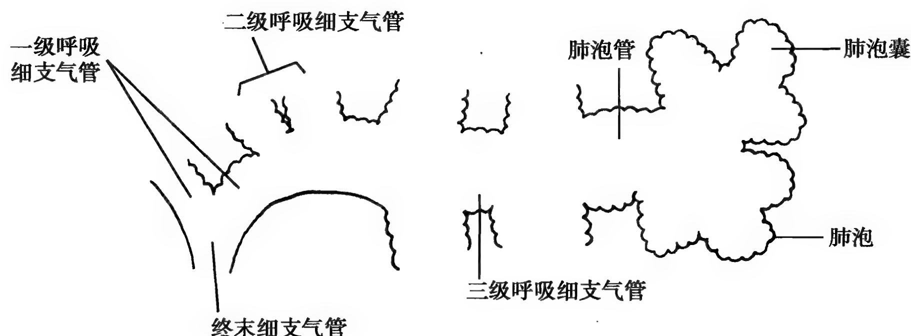


图 2-3-3　全小叶型肺气肿

【病理生理】

慢阻肺特征性的病理生理变化是持续气流受限致肺通气功能障碍。随着病情的发展，肺组织弹性日益减退，肺泡持续扩大，回缩障碍，则残气量及残气量占肺总量的百分比增加。肺气肿加重导致大量肺泡周围的毛细血管受膨胀肺泡的挤压而退化，致使肺毛细血管大量减少，肺泡间的血流量减少，此时肺泡虽有通气，但肺泡壁无血液灌流，导致无效腔样气量增大；也有部分肺区虽有血液灌流，但肺泡通气不良，不能参与气体交换，导致功能性分流增加，从而产生通气与血流比例失调。同时，肺泡及毛细血管大量丧失，弥散面积减少。通气与血流比例失调与弥散障碍共同作用，导致换气功能发生障碍。通气和换气功能障碍可引起缺氧和二氧化碳潴留，发生不同程度的低氧血症和高碳酸血症，最终出现呼吸功能衰竭。

【临床表现】

（一）症状

起病缓慢，病程较长。主要症状包括：

1. **慢性咳嗽**　随病程发展可终身不愈。常晨间咳嗽明显，夜间有阵咳或排痰。

2. **咳痰**　一般为白色黏液或浆液性泡沫性痰，偶可带血丝，清晨排痰较多。急性发作期痰量增多，可有脓性痰。

3. **气短或呼吸困难**　早期在较剧烈活动时出现，后逐渐加重，以致在日常活动甚至休息时也感到气短，是慢阻肺的标志性症状。

4. **喘息和胸闷**　部分患者特别是重度患者或急性加重时出现喘息。

5. **其他**　晚期患者有体重下降，食欲减退等。

（二）体征

早期体征可无异常，随疾病进展出现以下体征：

1. **视诊**　胸廓前后径增大，肋间隙增宽，剑突下胸骨下角增宽，称为桶状胸。部分患者呼吸变浅，频率增快，严重者可有缩唇呼吸等。

2. **触诊**　双侧语颤减弱。

3. **叩诊**　肺部过清音，心浊音界缩小，肺下界和肝浊音界下降。

4. **听诊**　两肺呼吸音减弱，呼气期延长，部分患者可闻及湿性啰音和（或）干性啰音。

【实验室和其他辅助检查】

（一）肺功能检查

是判断持续气流受限的主要客观指标。使用支气管扩张剂后，$FEV_1/FVC<0.70$ 可确定为持续气流受限。肺总量（TLC）、功能残气量（FRC）和残气量（RV）增高，肺活量（VC）减低，表明肺

笔记

过度充气。

(二) 胸部X线检查

慢阻肺早期胸片可无异常变化，以后可出现肺纹理增粗、紊乱等非特异性改变，也可出现肺气肿改变。X线胸片改变对慢阻肺诊断特异性不高，但对于与其他肺疾病的鉴别具有非常重要的价值。对于明确自发性气胸、肺炎等常见并发症也十分有用。

(三) 胸部CT检查

CT检查可见慢阻肺小气道病变的表现、肺气肿的表现以及并发症的表现，但其主要临床意义在于排除其他具有相似症状的呼吸系统疾病。

(四) 血气检查

对确定发生低氧血症、高碳酸血症、酸碱平衡失调以及判断呼吸衰竭的类型有重要价值。

(五) 其他

慢阻肺合并细菌感染时，外周血白细胞增高，核左移。痰培养可能查出病原菌。

【诊断与稳定期病情严重程度评估】

主要根据吸烟等高危因素史、临床症状、体征及肺功能检查等，并排除可以引起类似症状和肺功能改变的其他疾病，综合分析确定。肺功能检查见持续气流受限是慢阻肺诊断的必备条件，吸入支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC<0.70$ 为确定存在持续气流受限的界限。

目前多主张对稳定期慢阻肺采用综合指标体系进行病情严重程度评估。

1. 症状评估 可采用改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(mMRC问卷)进行评估(表2-3-1)

表2-3-1 mMRC问卷

mMRC分级	呼吸困难症状
0级	剧烈活动时出现呼吸困难
1级	平地快步行走或爬缓坡时出现呼吸困难
2级	由于呼吸困难，平地行走时比同龄人慢或需要停下来休息
3级	平地行走100m左右或数分钟后即需要停下来喘气
4级	因严重呼吸困难而不能离开家，或在穿衣脱衣时即出现呼吸困难

2. 肺功能评估 可使用GOLD分级：慢阻肺患者吸入支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC<0.70$；再依据其 FEV_1 下降程度进行气流受限的严重程度分级，见表2-3-2。

表2-3-2 慢阻肺患者气流受限严重程度的肺功能分级

肺功能分级	患者肺功能 FEV_1 占预计值的百分比(FEV_1%pred)
GOLD 1级：轻度	FEV_1%pred≥80%
GOLD 2级：中度	50%≤FEV_1%pred<80%
GOLD 3级：重度	30%≤FEV_1%pred<50%
GOLD 4级：极重度	FEV_1%pred<30%

3. 急性加重风险评估 上一年发生2次或以上急性加重或 FEV_1%pred<50%，均提示今后急性加重的风险增加。

依据上述症状、肺功能改变和急性加重风险等，即可对稳定期慢阻肺患者的病情严重程度做出综合性评估，并依据该评估结果选择稳定期的主要治疗药物(表2-3-3)。

笔记

表 2-3-3 稳定期慢阻肺患者病情严重程度的综合性评估及其主要治疗药物

患者综合评估分组	特 征	肺功能分级	上一年急性加重次数	mMRC 分级	首选治疗药物
A 组	低风险,症状少	GOLD 1~2 级	≤1 次	0~1 级	SAMA 或 SABA,必要时
B 组	低风险,症状多	GOLD 1~2 级	≤1 次	≥2 级	LAMA 或 LABA
C 组	高风险,症状少	GOLD 3~4 级	≥2 次	0~1 级	ICS 加 LABA,或 LAMA
D 组	高风险,症状多	GOLD 3~4 级	≥2 次	≥2 级	ICS 加 LABA,或 LAMA

注:SABA:短效 β_2 受体激动剂;SAMA:短效抗胆碱能药物;LABA:长效 β_2 受体激动剂;LAMA:长效抗胆碱能药物;ICS:吸入糖皮质激素

在对慢阻肺患者进行病情严重程度的综合评估时,还应注意慢阻肺患者的各种全身合并疾病,如心血管疾病、骨质疏松、焦虑和抑郁、肺癌、感染、代谢综合征和糖尿病等,治疗时应予兼顾。

【鉴别诊断】

(一) 哮喘

慢阻肺多为中年发病,症状缓慢进展,多有长期吸烟史。哮喘多为早年(如儿童期)发病,每日症状变化快,夜间和清晨症状明显,也可有过敏史、鼻炎和(或)湿疹,可有哮喘家族史。大多数哮喘患者的气流受限具有显著的可逆性,合理使用吸入糖皮质激素等药物常能有效控制病情,是其与慢阻肺相鉴别的一个关键特征。但是,部分哮喘患者随着病程延长,可出现较明显的气道重塑,导致气流受限的可逆性明显减小,此时临床很难与慢阻肺相鉴别。慢阻肺和哮喘亦可同时存在于同一位患者。

(二) 其他引起慢性咳嗽、咳痰症状的疾病

如支气管扩张、肺结核、肺癌、特发性肺纤维化等,具体见本章第一节。

(三) 其他引起劳力性气促的疾病

如冠心病、高血压性心脏病、心脏瓣膜疾病等。具体见第三篇。

(四) 其他原因所致的呼吸气腔扩大

肺气肿是一病理诊断名词。呼吸气腔均匀规则扩大而不伴有肺泡壁的破坏时,虽不符合肺气肿的严格定义,但临床上也常习惯称为肺气肿,如代偿性肺气肿、老年性肺气肿。临床表现可以出现劳力性呼吸困难和肺气肿体征。需综合分析临床资料以进行鉴别。

【并发症】

(一) 慢性呼吸衰竭

常在慢阻肺急性加重时发生,其症状明显加重,发生低氧血症和(或)高碳酸血症,出现缺氧和二氧化碳潴留的临床表现。

(二) 自发性气胸

如有突然加重的呼吸困难,并伴有明显发绀,患侧肺部叩诊为鼓音,听诊呼吸音减弱或消失,应考虑并发自发性气胸,通过 X 线检查可以确诊。

(三) 慢性肺源性心脏病

由于慢阻肺肺脏病变引起肺血管床减少及缺氧致肺动脉收缩、血管重塑,导致肺动脉高压、右心室肥厚扩大,最终发生右心功能不全。

【治疗】

(一) 稳定期治疗

1. 教育和劝导患者戒烟;因职业或环境粉尘、刺激性气体所致者,应脱离污染环境。

2. **支气管扩张剂** 是现有控制症状的主要措施,可依据患者病情严重程度参照表 2-3-3 选用。

笔记

（1）β_2肾上腺素受体激动剂：短效制剂如沙丁胺醇（salbutamol）气雾剂，每次100～200μg（1～2喷），定量吸入，疗效持续4～5小时，每24小时不超过8～12喷。特布他林（terbutaline）气雾剂亦有同样作用。长效β_2肾上腺素受体激动剂有沙美特罗（salmeterol）、福莫特罗（formoterol）等，每日仅需吸入2次。

（2）抗胆碱能药：短效制剂如异丙托溴铵（ipratropium）气雾剂，定量吸入，起效较沙丁胺醇慢，持续6～8小时，每次40～80μg，每天3～4次。长效抗胆碱能药有噻托溴铵（tiotropium bromide），选择性作用于M_1、M_3受体，每次吸入18μg，每天一次。

（3）茶碱类药：茶碱缓释或控释片，0.2g，每12小时1次；氨茶碱，0.1g，每日3次。

3. 糖皮质激素 对高风险患者（C组和D组患者），有研究显示长期吸入糖皮质激素与长效β_2肾上腺素受体激动剂的联合制剂可增加运动耐量、减少急性加重发作频率、提高生活质量。目前常用剂型有沙美特罗加氟替卡松、福莫特罗加布地奈德。

4. 祛痰药 对痰不易咳出者可应用。常用药物有盐酸氨溴索，30mg，每日3次，N-乙酰半胱氨酸，0.2g，每日3次，或羧甲司坦，0.5g，每日3次。

5. 长期家庭氧疗（LTOT） 对慢阻肺并发慢性呼吸衰竭者可提高生活质量和生存率。对血流动力学、运动能力和精神状态均会产生有益的影响。使用LTOT的指征为：①$PaO_2 \leq$ 55mmHg或$SaO_2 \leq 88\%$，有或没有高碳酸血症。②PaO_2 55～60mmHg，或$SaO_2 < 89\%$，并有肺动脉高压、心力衰竭所致水肿或红细胞增多症（血细胞比容>0.55）。一般用鼻导管吸氧，氧流量为1.0～2.0L/min，吸氧时间10～15h/d。目的是使患者在静息状态下，达到$PaO_2 \geq$ 60mmHg和（或）使SaO_2升至90%以上。

（二）急性加重期治疗

慢阻肺急性加重是指咳嗽、咳痰、呼吸困难比平时加重或痰量增多，或咯黄痰，或者是需要改变用药方案。

1. 确定急性加重期的原因（最多见的急性加重原因是细菌或病毒感染）及病情严重程度，根据病情严重程度决定门诊或住院治疗。

2. 支气管扩张剂 药物同稳定期。有严重喘息症状者可给予较大剂量雾化吸入治疗，如应用沙丁胺醇500μg或异丙托溴铵500μg，或沙丁胺醇1000μg加异丙托溴铵250～500μg，通过小型雾化器给患者吸入治疗以缓解症状。

3. 低流量吸氧 发生低氧血症者可鼻导管吸氧，或通过文丘里（Venturi）面罩吸氧。鼻导管给氧时，吸入的氧浓度与给氧流量有关，估算公式为吸入氧浓度（%）= 21 + 4×氧流量（L/min）。一般吸入氧浓度为28%～30%，应避免吸入氧浓度过高引起二氧化碳潴留。

4. 抗生素 当患者呼吸困难加重，咳嗽伴痰量增加、有脓性痰时，应根据患者所在地常见病原菌及其药物敏感情况积极选用抗生素治疗。门诊可用阿莫西林/克拉维酸、头孢唑肟0.25g每日3次、头孢呋辛0.5g每日2次、左氧氟沙星0.4g每日1次、莫西沙星0.4g每日一次；较重者可应用第三代头孢菌素，如头孢曲松钠2.0g加于生理盐水中静脉滴注，每天1次。住院患者当根据疾病严重程度和预计的病原菌更积极地给予抗生素，如给予β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂、大环内酯类或喹诺酮类，一般多静脉滴注给药。如果找到确切的病原菌，应根据药敏结果选用抗生素。

5. 糖皮质激素 对需住院治疗的急性加重期患者可考虑口服泼尼松龙30～40mg/d，也可静脉给予甲泼尼龙40～80mg，每日一次。连续5～7天。

6. 祛痰剂 溴己新8～16mg，每日3次；盐酸氨溴索30mg，每日3次，酌情选用。

如患者有呼吸衰竭、肺源性心脏病、心力衰竭，具体治疗方法可参阅有关章节治疗内容。

【预防】

笔记

戒烟是预防慢阻肺最重要的措施，在疾病的任何阶段戒烟都有助于防止慢阻肺的发生和发

展。控制职业和环境污染，减少有害气体或有害颗粒的吸入。积极防治婴幼儿和儿童期的呼吸系统感染。流感疫苗、肺炎链球菌疫苗、细菌溶解物、卡介菌多糖核酸等对防止慢阻肺患者反复感染可能有益。加强体育锻炼，增强体质，提高机体免疫力，可帮助改善机体一般状况。此外，对于有慢阻肺高危因素的人群，应定期进行肺功能监测，以尽可能早期发现慢阻肺并及时予以干预。慢阻肺的早期发现和早期干预十分重要。

（徐永健）

笔记



第四章 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘,是由多种细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。主要特征包括气道慢性炎症,气道对多种刺激因素呈现的高反应性,广泛多变的可逆性气流受限以及随病程延长而导致的一系列气道结构的改变,即气道重构。临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间及凌晨发作或加重,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解。根据全球和我国哮喘防治指南提供的资料,经过长期规范化治疗和管理,80%以上的患者可以达到哮喘的临床控制。

【流行病学】

哮喘是世界上最常见的慢性疾病之一,全球约有3亿哮喘患者。各国哮喘患病率从1%~30%不等,我国约为0.5%~5%,且呈逐年上升趋势。一般认为发达国家哮喘患病率高于发展中国家,城市高于农村。哮喘死亡率为1.6~36.7/10万,多与哮喘长期控制不佳、最后一次发作时治疗不及时有关,其中大部分是可预防的。我国已成为全球哮喘病死率最高的国家之一。

【病因和发病机制】

(一)病因

哮喘是一种复杂的、具有多基因遗传倾向的疾病,其发病具有家族集聚现象,亲缘关系越近,患病率越高。近年来,点阵单核苷酸多态性基因分型技术,也称全基因组关联研究(GWAS)的发展给哮喘的易感基因研究带来了革命性的突破。目前采用GWAS鉴定了多个哮喘易感基因位点,如5q12,22,23,17q12~17,9q24等。具有哮喘易感基因的人群发病与否受环境因素的影响较大,深入研究基因-环境相互作用将有助于揭示哮喘发病的遗传机制。

环境因素包括变应原性因素,如室内变应原(尘螨、家养宠物、蟑螂)、室外变应原(花粉、草粉)、职业性变应原(油漆、饲料、活性染料)、食物(鱼、虾、蛋类、牛奶)、药物(阿司匹林、抗生素)和非变应原性因素,如大气污染、吸烟、运动、肥胖等。

(二)发病机制

哮喘的发病机制尚未完全阐明,目前可概括为气道免疫-炎症机制、神经调节机制及其相互作用。

1. 气道免疫-炎症机制

(1)气道炎症形成机制:气道慢性炎症反应是由多种炎症细胞、炎症介质和细胞因子共同参与、相互作用的结果。

当外源性变应原通过吸入、食入或接触等途径进入机体后被抗原递呈细胞(如树突状细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞)内吞并激活T细胞。一方面,活化的辅助性Th2细胞产生白介素(IL)如IL-4、IL-5和IL-13等激活B淋巴细胞,使之合成特异性IgE,后者结合于肥大细胞和嗜碱粒细胞等表面的IgE受体。若变应原再次进入体内,可与结合在细胞表面的IgE交联,使该细胞合成并释放多种活性介质导致气道平滑肌收缩、黏液分泌增加和炎症细胞浸润,产生哮喘的临床症状,这是一个典型的变态反应过程。另一方面,活化的辅助性Th2细胞分泌的IL等细胞因子可直接激活肥大细胞、嗜酸粒细胞及肺泡巨噬细胞等,并使之聚集在气道。这些细胞进一步分泌多种炎症介质和细胞因子,如组胺、白三烯、前列腺素、活性神经肽、血小板活化因子、嗜酸粒细胞趋化因子、转化生长因子(TGF)等,构成了一个与炎症细胞相互作用的复杂网络,导致气道慢性炎症。近年来认识到嗜酸粒细胞在哮喘发病中不仅发挥着终末效应细胞的作用,还具有免疫调节作用。

笔记

Th17 细胞在以中性粒细胞浸润为主的激素抵抗型哮喘和重症哮喘发病中起到了重要作用。

根据变应原吸入后哮喘发生的时间，可分为早发型哮喘反应、迟发型哮喘反应和双相型哮喘反应。早发哮喘反应几乎在吸入变应原的同时立即发生，15～30 分钟达高峰，2 小时后逐渐恢复正常。迟发哮喘反应约 6 小时左右发生，持续时间长，可达数天。约半数以上患者出现迟发哮喘反应。

（2）气道高反应性(airway hyperresponsiveness，AHR)：是指气道对各种刺激因子如变应原、理化因素、运动、药物等呈现的高度敏感状态，表现为患者接触这些刺激因子时气道出现过强或过早的收缩反应。AHR 是哮喘的基本特征，可通过支气管激发试验来量化和评估，有症状的哮喘患者几乎都存在 AHR。目前普遍认为气道慢性炎症是导致 AHR 的重要机制之一，当气道受到变应原或其他刺激后，多种炎症细胞释放炎症介质和细胞因子，气道上皮损害、上皮下神经末梢裸露等，从而导致气道高反应性。AHR 常有家族倾向，受遗传因素的影响。无症状的气道高反应性者出现典型哮喘症状的风险明显增加。然而，出现 AHR 者并非都是哮喘，如长期吸烟、接触臭氧、病毒性上呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病等也可出现 AHR，但程度相对较轻。

（3）气道重构(airway remodeling)：是哮喘的重要病理特征，表现为气道上皮细胞黏液化生、平滑肌肥大/增生、上皮下胶原沉积和纤维化、血管增生等，多出现在反复发作、长期没有得到良好控制的哮喘患者。气道重构使哮喘患者对吸入激素的敏感性降低，出现不可逆气流受限以及持续存在的 AHR。气道重构的发生主要与持续存在的气道炎症和反复的气道上皮损伤/修复有关。除了炎症细胞参与气道重构外，TGF-β、血管内皮生长因子、白三烯、基质金属蛋白酶-9、解聚素-金属蛋白酶-33 等多种炎症介质也参与了气道重构的形成。

2. 神经调节机制 神经因素是哮喘发病的重要环节之一。支气管受复杂的自主神经支配，除肾上腺素能神经、胆碱能神经外，还有非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经系统。哮喘患者β-肾上腺素受体功能低下，而患者对吸入组胺和乙酰甲胆碱反应性显著增高，提示存在胆碱能神经张力的增加。NANC 能释放舒张支气管平滑肌的神经介质如血管活性肠肽、一氧化氮及收缩支气管平滑肌的介质如 P 物质、神经激肽，两者平衡失调，则可引起支气管平滑肌收缩。此外，从感觉神经末梢释放的 P 物质、降钙素基因相关肽、神经激肽 A 等导致血管扩张、血管通透性增加和炎症渗出，此即为神经源性炎症。神经源性炎症能通过局部轴突反射释放感觉神经肽而引起哮喘发作。

有关哮喘发病机制总结于图 2-4-1。

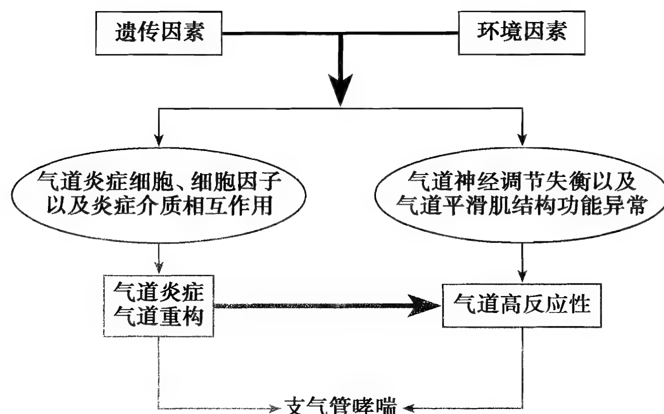


图 2-4-1 哮喘发病机制示意图

【病理】

气道慢性炎症作为哮喘的基本特征，存在于所有的哮喘患者，表现为气道上皮下肥大细胞、嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞等的浸润，以及气道黏膜下组织水肿、微血管通

笔记

透性增加、支气管平滑肌痉挛、纤毛上皮细胞脱落、杯状细胞增生及气道分泌物增加等病理改变。若哮喘长期反复发作,可见支气管平滑肌肥大/增生、气道上皮细胞黏液化生、上皮下胶原沉积和纤维化、血管增生以及基底膜增厚等气道重构的表现。

【临床表现】

(一)症状

典型症状为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难。症状可在数分钟内发生,并持续数小时至数天,可经平喘药物治疗后缓解或自行缓解。夜间及凌晨发作或加重是哮喘的重要临床特征。有些患者尤其是青少年,其哮喘症状在运动时出现,称为运动性哮喘。此外,临床上还存在没有喘息症状的不典型哮喘,患者可表现为发作性咳嗽、胸闷或其他症状。对以咳嗽为唯一症状的不典型哮喘称为咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)。对以胸闷为唯一症状的不典型哮喘称为胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma,CTVA)。

(二)体征

发作时典型的体征是双肺可闻及广泛的哮鸣音,呼气音延长。但非常严重的哮喘发作,哮鸣音反而减弱,甚至完全消失,表现为“沉默肺”,是病情危重的表现。非发作期体检可无异常发现,故未闻及哮鸣音,不能排除哮喘。

【实验室和其他检查】

(一)痰液检查

部分患者痰涂片显微镜下可见较多嗜酸粒细胞。

(二)肺功能检查

1. 通气功能检测 哮喘发作时呈阻塞性通气功能障碍表现,用力肺活量(FVC)正常或下降,1秒钟用力呼气容积(FEV_1)、1秒率($FEV_1/FVC\%$)以及最高呼气流量(PEF)均下降;残气量及残气量与肺总量比值增加。其中以 $FEV_1/FVC\% <70\%$ 或 FEV_1 低于正常预计值的80%为判断气流受限的最重要指标。缓解期上述通气功能指标可逐渐恢复。病变迁延、反复发作者,其通气功能可逐渐下降。

2. 支气管激发试验(BPT) 用以测定气道反应性。常用吸入激发剂为乙酰甲胆碱和组胺;其他激发剂包括变应原、单磷酸腺苷、甘露糖醇、高渗盐水等,也有用物理激发因素如运动、冷空气等作为激发剂。观察指标包括 FEV_1、PEF 等。结果判断与采用的激发剂有关,通常以使 FEV_1 下降20%所需吸入乙酰甲胆碱或组胺累积剂量($PD20\text{-}FEV_1$)或浓度($PC20\text{-}FEV_1$)来表示,如 FEV_1 下降 $\geqslant 20\%$,判断结果为阳性,提示存在气道高反应性。BPT 适用于非哮喘发作期、FEV_1 在正常预计值70%以上患者的检查。

3. 支气管舒张试验(BDT) 用以测定气道的可逆性改变。常用的吸入支气管舒张剂有沙丁胺醇、特布他林。当吸入支气管舒张剂20分钟后重复测定肺功能,FEV_1 较用药前增加 $\geqslant 12\%$,且其绝对值增加 $\geqslant 200ml$,判断结果为阳性,提示存在可逆性的气道阻塞。

4. PEF 及其变异率测定 哮喘发作时 PEF 下降。由于哮喘有通气功能时间节律变化的特点,监测 PEF 日间、周间变异率有助于哮喘的诊断和病情评估。若昼夜 PEF 变异率 $\geqslant 20\%$,提示存在可逆性的气道改变。

(三)胸部 X 线/CT 检查

哮喘发作时胸部 X 线可见两肺透亮度增加,呈过度通气状态,缓解期多无明显异常。胸部 CT 在部分患者可见支气管壁增厚、黏液阻塞。

(四)特异性变应原检测

外周血变应原特异性 IgE 增高,结合病史有助于病因诊断;血清总 IgE 测定对哮喘诊断价值不大,但其增高的程度可作为重症哮喘使用抗 IgE 抗体治疗及调整剂量的依据。体内变应原试验包括皮肤变应原试验和吸入变应原试验,前者可通过皮肤点刺等方法进行。

笔记

（五）动脉血气分析

严重哮喘发作时可出现缺氧。由于过度通气可使 $PaCO_2$ 下降，pH 上升，表现呼吸性碱中毒。若病情进一步恶化，可同时出现缺氧和 CO_2 滞留，表现为呼吸性酸中毒。当 $PaCO_2$ 较前增高，即使在正常范围内也要警惕严重气道阻塞的发生。

【诊断】

（一）诊断标准

1. 反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽，多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

2. 发作时在双肺可闻及散在或弥漫性、以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

3. 上述症状可经平喘药物治疗后缓解或自行缓解。

4. 除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷或咳嗽。

5. 临床表现不典型者（如无明显喘息或体征）应有下列三项中至少一项阳性：①支气管激发试验或运动试验阳性；②支气管舒张试验阳性；③昼夜 PEF 变异率≥20%。

符合 1～4 条或 4、5 条者，可以诊断为哮喘。

（二）哮喘的分期及控制水平分级

哮喘可分为急性发作期、非急性发作期。

1. 急性发作期　指喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状突然发生或症状加重，伴有呼气流量降低，常因接触变应原等刺激物或治疗不当所致。哮喘急性发作时其程度轻重不一，病情加重可在数小时或数天内出现，偶尔可在数分钟内即危及生命，故应对病情做出正确评估并及时治疗。急性发作时严重程度可分为轻度、中度、重度和危重 4 级。

轻度：步行或上楼时气短，可有焦虑，呼吸频率轻度增加，闻及散在哮鸣音，肺通气功能和血气检查正常。

中度：稍事活动感气短，讲话常有中断，时有焦虑，呼吸频率增加，可有三凹征，闻及响亮、弥漫的哮鸣音，心率增快，可出现奇脉，使用支气管舒张剂后 PEF 占预计值 60%～80%，SaO_2 为 91%～95%。

重度：休息时感气短，端坐呼吸，只能发单字表达，常有焦虑和烦躁，大汗淋漓，呼吸频率>30 次/分，常有三凹征，闻及响亮、弥漫的哮鸣音，心率增快常>120 次/分，奇脉，使用支气管舒张剂后 PEF 占预计值<60% 或绝对值<100L/min，或作用时间<2 小时，$PaO_2 < 60mmHg$，$PaCO_2 > 45mmHg$，$SaO_2 \leq 90\%$，pH 可降低。

危重：患者不能讲话，嗜睡或意识模糊，胸腹矛盾运动，哮鸣音减弱甚至消失，脉率变慢或不规则，严重低氧血症和高二氧化碳血症，pH 降低。

2. 非急性发作期　亦称慢性持续期，指患者虽然没有哮喘急性发作，但在相当长的时间内仍有不同频度和不同程度的喘息、咳嗽、胸闷等症状，可伴有肺通气功能下降。可根据白天、夜间哮喘症状出现的频率和肺功能检查结果，将慢性持续期哮喘病情严重程度分为间歇性、轻度持续、中度持续和重度持续 4 级，但这种分级方法在日常工作中已少采用，主要用于临床研究。目前应用最为广泛的非急性发作期哮喘严重性评估方法为哮喘控制水平，这种评估方法包括了目前临床控制评估和未来风险评估，临床控制又可分为控制、部分控制和未控制 3 个等级，具体指标见表 2-4-1。

【鉴别诊断】

（一）左心衰竭引起的呼吸困难

过去称为心源性哮喘，发作时症状与哮喘相似，但其发病机制与病变本质则与哮喘截然不同，为避免混淆，目前已不再使用“心源性哮喘”一词。该病与重症哮喘症状相似，极易混淆。鉴别要点：患者多有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病等病史和体征，突发气急，

笔记

端坐呼吸，阵发性咳嗽，常咳出粉红色泡沫痰，两肺可闻及广泛的湿啰音和哮鸣音，左心界扩大，心率增快，心尖部可闻及奔马律。胸部 X 线检查可见心脏增大、肺淤血征。若一时难以鉴别，可雾化吸入 β_2受体激动剂或静脉注射氨茶碱缓解症状后进一步检查。忌用肾上腺素或吗啡。

表 2-4-1 非急性发作期哮喘控制水平的分级

A. 目前临床控制评估（最好四周以上）

临床特征	控制（满足以下所有条件）	部分控制（出现以下任何 1 项临床特征）	未控制
白天症状	无（或≤2 次/周）	>2 次/周	出现≥3 项哮喘部分控制的表现[*†]
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	
需要使用缓解药或急救治疗	无（或≤2 次/周）	>2 次/周	
肺功能（PEF 或 FEV_1）[‡]	正常	<正常预计值或个人最佳值的 80%	

B. 未来风险评估（急性发作风险，病情不稳定，肺功能迅速下降，药物不良反应）

与未来不良事件风险增加的相关因素包括：
临床控制不佳；过去一年频繁急性发作；曾因严重哮喘而住院治疗；FEV_1低；烟草暴露；高剂量药物治疗

注：[*] 患者出现急性发作后都必须对维持治疗方案进行分析回顾，以确保治疗方案的合理性
[†] 依照定义，任何 1 周出现 1 次哮喘急性发作，表明这周的哮喘没有得到控制
[‡] 肺功能结果对 5 岁以下儿童的可靠性差

（二）慢性阻塞性肺疾病（COPD）

多见于中老年人，多有长期吸烟或接触有害气体的病史和慢性咳嗽史，喘息长年存在，有加重期。体检双肺呼吸音明显下降，可有肺气肿体征，两肺或可闻及湿啰音。对中老年患者严格将慢阻肺和哮喘区分有时十分困难，用支气管舒张剂和口服或吸入激素作治疗性试验可能有所帮助。如患者同时具有哮喘和慢阻肺的特征，可以诊断哮喘合并慢阻肺或慢阻肺合并哮喘。

（三）上气道阻塞

中央型支气管肺癌、气管支气管结核、复发性多软骨炎等气道疾病或异物气管吸入，导致支气管狭窄或伴发感染时，可出现喘鸣或类似哮喘样呼吸困难，肺部可闻及哮鸣音。但根据病史，特别是出现吸气性呼吸困难，痰细胞学或细菌学检查，胸部影像、支气管镜检查，常可明确诊断。

（四）变态反应性支气管肺曲菌病（ABPA）

常以反复哮喘发作为特征，可咳出棕褐色黏稠痰块或咳出树枝状支气管管型。痰嗜酸粒细胞数增加，痰镜检或培养可查及曲菌。胸部 X 线呈游走性或固定性浸润病灶，CT 可显示近端支气管呈囊状或柱状扩张。曲菌抗原皮肤试验呈双相反应，曲菌抗原特异性沉淀抗体（IgG）测定阳性，血清总 IgE 显著升高。

【并发症】

严重发作时可并发气胸、纵隔气肿、肺不张；长期反复发作或感染可致慢性并发症，如慢阻肺、支气管扩张和肺源性心脏病。

【治疗】

虽然目前哮喘不能根治，但长期规范化治疗可使大多数患者达到良好或完全的临床控制。哮喘治疗的目标是长期控制症状、预防未来风险的发生，即在使用最小有效剂量药物治疗或不用药物的基础上，能使患者与正常人一样生活、学习和工作。

笔记

（一）确定并减少危险因素接触

部分患者能找到引起哮喘发作的变应原或其他非特异刺激因素，使患者脱离并长期避免接触这些危险因素是防治哮喘最有效的方法。

（二）药物治疗

1. 药物分类和作用特点　哮喘治疗药物分为控制性药物和缓解性药物。前者指需要长期使用的药物，主要用于治疗气道慢性炎症，使哮喘维持临床控制，亦称抗炎药。后者指按需使用的药物，通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状，亦称解痉平喘药。各类药物介绍如下（表2-4-2）。

表2-4-2　哮喘治疗药物分类

缓解性药物	控制性药物
短效 β_2受体激动剂（SABA）	吸入型糖皮质激素（ICS）
短效吸入型抗胆碱能药物（SAMA）	白三烯调节剂
短效茶碱	长效 β_2受体激动剂（LABA，不单独使用）
全身用糖皮质激素	缓释茶碱
	色甘酸钠
	抗 IgE 抗体
	联合药物（如 ICS/LABA）

（1）糖皮质激素：简称激素，是目前控制哮喘最有效的药物。激素通过作用于气道炎症形成过程中的诸多环节，如抑制嗜酸粒细胞等炎症细胞在气道的聚集、抑制炎症介质的生成和释放、增强平滑肌细胞 β_2肾上腺素受体的反应性等，有效抑制气道炎症。分为吸入、口服和静脉用药。

吸入：吸入型糖皮质激素由于其局部抗炎作用强、全身不良反应少，已成为目前哮喘长期治疗的首选药物。常用药物有倍氯米松（beclomethasone）、布地奈德（budesonide，）、氟替卡松（fluticasone）、环索奈德（ciclesonide）、莫米松（momethasone）等。通常需规律吸入1～2周以上方能起效。根据哮喘病情选择吸入不同ICS剂量。虽然吸入ICS全身不良反应少，但少数患者可出现口咽念珠菌感染、声音嘶哑，吸药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。长期吸入较大剂量ICS（>1000μg/d）者应注意预防全身性不良反应。为减少吸入大剂量激素的不良反应，可采用低、中剂量ICS与长效 β_2受体激动剂、白三烯调节剂或缓释茶碱联合使用。布地奈德还有雾化用混悬液制剂，经以压缩空气为动力的射流装置雾化吸入，起效快，适用于轻、中度哮喘急性发作的治疗。

口服：常用泼尼松和泼尼松龙。用于吸入激素无效或需要短期加强治疗的患者。起始30～60mg/d，症状缓解后逐渐减量至≤10mg/d，然后停用或改用吸入剂。不主张长期口服激素用于维持哮喘控制的治疗。

静脉：重度或严重哮喘发作时应及早静脉给予激素。可选择琥珀酸氢化可的松，常用量100～400mg/d，或甲泼尼龙，常用量80～160mg/d。地塞米松因在体内半衰期较长、不良反应较多，宜慎用，一般10～30mg/d。无激素依赖倾向者，可在短期（3～5天）内停药；有激素依赖倾向者应适当延长给药时间，症状缓解后逐渐减量，然后改口服和吸入剂维持。

（2）β_2受体激动剂：主要通过激动气道的 β_2肾上腺素受体，激活腺苷酸环化酶，减少肥大细胞和嗜碱粒细胞脱颗粒和介质的释放，从而起到舒张支气管、缓解哮喘症状的作用。分为SABA（维持4～6小时）和LABA（维持10～12小时），LABA又可分为快速起效（数分钟起效）和缓慢起效（30分钟起效）两种。

笔记

SABA：为治疗哮喘急性发作的首选药物。有吸入、口服和静脉三种制剂，首选吸入给药。常用药物有沙丁胺醇（salbutamol）和特布他林（terbutaline）。吸入剂包括定量气雾剂（MDI）、干粉剂和雾化溶液。SABA 应按需间歇使用，不宜长期、单一使用。主要不良反应有心悸、骨骼肌震颤、低钾血症等。

LABA：与 ICS 联合是目前最常用的哮喘控制性药物。常用的 LABA 有沙美特罗（salmeterol）和福莫特罗（formoterol）。福莫特罗属快速起效的 LABA，也可按需用于哮喘急性发作的治疗。目前常用 ICS 加 LABA 的联合制剂有：氟替卡松/沙美特罗吸入干粉剂，布地奈德/福莫特罗吸入干粉剂。特别注意：LABA 不能单独用于哮喘的治疗。

（3）白三烯调节剂：通过调节白三烯的生物活性而发挥抗炎作用，同时可以舒张支气管平滑肌，是目前除 ICS 外唯一可单独应用的哮喘控制性药物，可作为轻度哮喘 ICS 的替代治疗药物和中、重度哮喘的联合治疗用药，尤适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘患者的治疗。常用药物有孟鲁司特（montelukast）和扎鲁司特（zafirlukast）。不良反应通常较轻微，主要是胃肠道症状，少数有皮疹、血管性水肿、转氨酶升高，停药后可恢复正常。

（4）茶碱类药物：通过抑制磷酸二酯酶，提高平滑肌细胞内的环腺苷酸（cAMP）浓度，拮抗腺苷受体，增强呼吸肌的力量以及增强气道纤毛清除功能等，从而起到舒张支气管和气道抗炎作用，是目前治疗哮喘的有效药物之一。

口服：用于轻～中度哮喘急性发作以及哮喘的维持治疗，常用药物有氨茶碱和缓释茶碱，常用剂量每日 6～10mg/kg。口服缓释茶碱尤适用于夜间哮喘症状的控制。小剂量缓释茶碱与 ICS 联合是目前常用的哮喘控制性药物之一。

静脉：氨茶碱首剂负荷剂量为 4～6mg/kg，注射速度不宜超过 0.25mg/（kg·min），维持剂量为 0.6～0.8mg/（kg·h）。每日最大用量一般不超过 1.0g（包括口服和静脉给药）。静脉给药主要用于重症和危重症哮喘。

茶碱的主要不良反应包括恶心、呕吐、心律失常、血压下降及尿多，偶可兴奋呼吸中枢，严重者可引起抽搐乃至死亡。静脉注射速度过快可引起严重反应，甚至死亡。由于茶碱的“治疗窗”窄以及茶碱代谢存在较大的个体差异，有条件的应在用药期间监测其血药浓度，安全有效浓度为 6～15mg/L。发热、妊娠、小儿或老年，患有肝、心、肾功能障碍及甲状腺功能亢进者尤须慎用。合用西咪替丁、喹诺酮类、大环内酯类药物等可影响茶碱代谢而使其排泄减慢，应减少用药量。

（5）抗胆碱药：通过阻断节后迷走神经通路，降低迷走神经张力而起到舒张支气管、减少黏液分泌的作用，但其舒张支气管的作用比 β_2 受体激动剂弱。分为 SAMA（维持 4～6 小时）和长效抗胆碱药（LAMA，维持 24 小时）。常用的 SAMA 异丙托溴铵（ipratropine bromide）有 MDI 和雾化溶液两种剂型。SAMA 主要用于哮喘急性发作的治疗，多与 β_2 受体激动剂联合应用。少数患者可有口苦或口干感等不良反应。常用的 LAMA 噻托溴铵（tiotropium bromide）是近年发展的选择性 M_1、M_3 受体拮抗剂，作用更强，持续时间更久（可达 24 小时），目前只有干粉吸入剂。LAMA 主要用于哮喘合并慢阻肺以及慢阻肺患者的长期治疗。

（6）抗 IgE 抗体（omalizumab）：是一种人源化的重组鼠抗人 IgE 单克隆抗体，具有阻断游离 IgE 与 IgE 效应细胞表面受体结合的作用，但不会诱导效应细胞的脱颗粒反应。主要用于经吸入 ICS 和 LABA 联合治疗后症状仍未控制且血清 IgE 水平增高的重症哮喘患者。使用方法为每 2 周皮下注射 1 次，持续至少 3～6 个月。该药临床使用的时间尚短，其远期疗效与安全性有待进一步观察。

2. 急性发作期的治疗　急性发作期的治疗目标是尽快缓解气道痉挛，纠正低氧血症，恢复肺功能，预防进一步恶化或再次发作，防治并发症。

笔记

（1）轻度：经 MDI 吸入 SABA，在第 1 小时内每 20 分钟吸入 1～2 喷。随后轻度急性发作可

调整为每 3～4 小时吸入 1～2 喷。效果不佳时可加缓释茶碱片，或加用短效抗胆碱药气雾剂吸入。

（2）中度：吸入 SABA（常用雾化吸入），第 1 小时内可持续雾化吸入。联合应用雾化吸入短效抗胆碱药、激素混悬液。也可联合静脉注射茶碱类。如果治疗效果欠佳，尤其是在控制性药物治疗的基础上发生的急性发作，应尽早口服激素，同时吸氧。

（3）重度至危重度：持续雾化吸入 SABA，联合雾化吸入短效抗胆碱药、激素混悬液以及静脉茶碱类药物。吸氧。尽早静脉应用激素，待病情得到控制和缓解后改为口服给药。注意维持水、电解质平衡，纠正酸碱失衡，当 pH<7.20 且合并代谢性酸中毒时，应适当补碱。经过上述治疗，临床症状和肺功能无改善甚至继续恶化者，应及时给予机械通气治疗，其指征主要包括呼吸肌疲劳、$PaCO_2 \geq 45mmHg$、意识改变（需进行有创机械通气）。此外，应预防呼吸道感染等。

对所有急性发作的患者都要制订个体化的长期治疗方案。

3. 慢性持续期的治疗 慢性持续期的治疗应在评估和监测患者哮喘控制水平的基础上，定期根据长期治疗分级方案做出调整，以维持患者的控制水平。哮喘长期治疗方案分为 5 级，见表 2-4-3。

表 2-4-3 哮喘长期治疗方案

← 降 级　　　　升 级 →

第1级	第2级	第3级	第4级	第5级
哮喘教育、环境控制				
按需使用短效β_2受体激动剂	按需使用短效β_2受体激动剂			
控制性药物	选用1种	选用1种	在第3级基础上选择1种或1种以上	在第4级基础上增加1种
	低剂量ICS*	低剂量ICS加LABA*	中等剂量或高剂量ICS加LABA*	口服最小剂量糖皮质激素
	白三烯调节剂	中等剂量ICS或高剂量ICS	白三烯调节剂	抗IgE治疗
		低剂量ICS加白三烯调节剂	缓释茶碱	
		低剂量ICS加缓释茶碱		

注：* 推荐选用的治疗方案，但也要考虑患者的实际状况，如经济收入和当地的医疗资源等。低剂量 ICS 指每日吸入布地奈德（或等效其他 ICS）200～400μg，中等剂量为>400～800μg，高剂量为>800～1600μg

对哮喘患者进行哮喘知识的健康教育、有效控制环境、避免诱发因素，要贯穿于整个哮喘治疗过程中。对大多数未经治疗的持续性哮喘患者，初始治疗应从第 2 级方案开始，如果初始评估提示哮喘处于严重未控制，治疗应从第 3 级方案开始。从第 2 级到第 5 级的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。而在每一级中缓解药物都应按需使用，以迅速缓解哮喘症状。

如果使用该级治疗方案不能够使哮喘得到控制，治疗方案应该升级直至达到哮喘控制为止。当达到哮喘控制之后并能够维持至少 3 个月以上，可考虑降级治疗。建议减量方案如下：①单独使用中至高剂量 ICS 的患者，将剂量减少 50%；②单独使用低剂量 ICS 的患者可改为每日 1 次用药；③联合吸入 ICS/LABA 的患者，先将 ICS 剂量减少 50%，继续使用联合治疗；当达到低剂量联合治疗时，可选择改为每日 1 次联合用药或停用 LABA，单用 ICS 治疗。若患者使用最低剂量控制药物达到哮喘控制 1 年，并且哮喘症状不再发作，可考虑停用药物治疗。以上方案为基本原则，但必须个体化，以最小量、最简单的联合、不良反应最少、达到最佳哮喘控制为

笔记

原则。

4. 免疫疗法　分为特异性和非特异性两种。特异性免疫治疗是指将诱发哮喘发作的特异性变应原（如螨、花粉、猫毛等）配制成各种不同浓度的提取液，通过皮下注射、舌下含服或其他途径给予对该变应原过敏的患者，使其对此种变应原的耐受性增高，当再次接触此变应原时，不再诱发哮喘发作，或发作程度减轻，此法又称脱敏疗法或减敏疗法。一般需治疗1～2年，若治疗反应良好，可坚持3～5年。非特异性免疫治疗，如注射卡介苗及其衍生物、转移因子、疫苗等，有一定辅助的疗效。

咳嗽变异性哮喘的治疗原则与典型哮喘治疗相同。大多数患者吸入低剂量ICS联合支气管舒张剂（β_2受体激动剂或缓释茶碱）即可，或用两者的联合制剂如布地奈德/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗，必要时可短期口服小剂量糖皮质激素治疗。疗程则可以短于典型哮喘。CVA治疗不及时可以发展为典型哮喘。

难治性哮喘，指采用包括吸入ICS和LABA两种或更多种的控制药物，规范治疗至少6个月仍不能达到良好控制的哮喘。治疗包括：①首先排除患者治疗依从性不佳，并排除诱发加重或使哮喘难以控制的因素；②给予高剂量ICS联合/不联合口服激素，加用白三烯调节剂、抗IgE抗体联合治疗；③其他可选择的治疗包括免疫抑制剂，支气管热成形术等。

【哮喘的教育与管理】

哮喘患者的教育与管理是提高疗效，减少复发，提高患者生活质量的重要措施。为每个初诊哮喘患者制定长期防治计划，使患者在医生和专科护士指导下学会自我管理，包括了解哮喘的激发因素及避免诱因的方法，熟悉哮喘发作先兆表现及相应处理办法，学会在家中自行监测病情变化并进行评定、重点掌握峰流速仪的使用方法、坚持记哮喘日记，学会哮喘发作时进行简单的紧急自我处理方法，掌握正确的吸入技术，知道什么情况下应去医院就诊以及和医生共同制订防止复发、保持长期稳定的方案。

【预后】

通过长期规范化治疗，儿童哮喘临床控制率可达95%，成人可达80%。轻症患者容易控制；病情重，气道反应性增高明显，出现气道重构，或伴有其他过敏性疾病者则不易控制。若长期反复发作，可并发肺源性心脏病。

（沈华浩）

笔记

第五章　支气管扩张症

支气管扩张症（bronchiectasis）多见于儿童和青年。大多继发于急、慢性呼吸道感染和支气管阻塞后，反复发生支气管炎症，致使支气管壁结构破坏，引起支气管异常和持久性扩张。临床表现主要为慢性咳嗽、咯大量脓痰和（或）反复咯血。近年来随着急、慢性呼吸道感染的恰当治疗，其发病率有减少趋势。

【病因和发病机制】

有些病例无明显病因，但弥漫性支气管扩张常发生于有遗传、免疫或解剖缺陷的患者，如囊性纤维化、纤毛运动障碍和严重的α_1-抗胰蛋白酶缺乏患者。低免疫球蛋白血症、免疫缺陷和罕见的气道结构异常也可引起弥漫性疾病，如巨大气管-支气管症（Mounier-Kuhn 综合征），软骨缺陷（Williams-Campbell 综合征）以及变态反应性支气管肺曲菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis，ABPA）等疾病的少见并发症（表 2-5-1）。局灶性支气管扩张可源于未进行治疗的肺炎或阻塞，例如异物或肿瘤、外源性压迫或肺叶切除后解剖移位。

表 2-5-1　支气管扩张诱发因素

种　类	诱发因素
感染	
细菌	铜绿假单胞菌，流感嗜血杆菌，卡他莫拉菌，肺炎克雷伯杆菌，金黄色葡萄球菌
真菌	荚膜组织胞浆菌
分枝杆菌	非结核分枝杆菌
病毒	腺病毒，流感病毒，单纯疱疹病毒，麻疹病毒，百日咳病毒
免疫缺陷	
原发性	低免疫球蛋白血症，包括 IgG 亚群的缺陷（IgG_2，IgG_4），慢性肉芽肿性疾病，补体缺陷
继发性	长期服用免疫抑制药物，人类免疫缺陷病毒（HIV）感染
先天性疾病	
α_1-抗胰蛋白酶缺乏	支气管扩张仅见于严重缺乏的患者
纤毛缺陷	原发纤毛不动综合征和 Kartagener 综合征
囊性纤维化	白种人常见
先天性结构缺损	
淋巴管性	黄甲综合征
气管支气管性	巨大气管-支气管症，软骨缺陷
血管性	肺隔离症
其他	
气道阻塞	外源性压迫，异物，恶性肿瘤，黏液阻塞，肺叶切除后其余肺叶纠集弯曲
毒性物质吸入	氨气，氯气和二氧化氮使气道直接受损改变结构和功能
炎症性肠病	常见于慢性溃疡性结肠炎；肠道的切除加重肺部疾病
移植	可能继发于免疫抑制导致的频发感染

笔记

上述疾病损伤了宿主气道清除机制和防御功能，易发生感染和炎症。细菌反复感染可使充满炎性介质和病原菌黏稠液体的气道逐渐扩大、形成瘢痕和扭曲。支气管壁由于水肿、炎症和新血管形成而变厚。周围间质组织和肺泡的破坏导致了纤维化、肺气肿，或二者兼有。

【病理】

支气管扩张常常是位于段或亚段支气管管壁的破坏和炎性改变，受累管壁的结构，包括软骨、肌肉和弹性组织被破坏并被纤维组织替代，进而形成三种不同类型。①柱状扩张：支气管呈均一管形扩张且突然在一处变细，远处的小气道往往被分泌物阻塞。②囊状扩张：扩张支气管腔呈囊状改变，支气管末端的盲端也呈无法辨认的囊状结构。③不规则扩张：支气管腔呈不规则改变或串珠样改变。显微镜下可见支气管炎症和纤维化、支气管壁溃疡、鳞状上皮化生和黏液腺增生。病变支气管相邻肺实质也可有纤维化、肺气肿、支气管肺炎和肺萎陷。炎症可致支气管壁血管增多，并伴相应支气管动脉扩张及支气管动脉和肺动脉吻合。

【临床表现】

主要症状为持续或反复的咳嗽、咳痰或咳脓痰。无明显诱因者常隐匿起病，无症状或症状轻微。呼吸困难和喘息常提示有广泛的支气管扩张或有潜在的慢阻肺。随着感染加重，可出现痰量增多和发热，可仅为支气管感染加重，也可为病变累及周围肺实质出现肺炎所致。当支气管扩张伴急性感染时，患者可表现为咳嗽、咳脓痰和伴随肺炎。50% ~70% 的病例可发生咯血，大出血常为小动脉被侵蚀或增生的血管被破坏所致。

气道内有较多分泌物时，体检可闻及湿啰音和干啰音。病变严重尤其是伴有慢性缺氧、肺源性心脏病和右心衰竭的患者可出现杵状指。

【实验室及其他辅助检查】

胸部 X 线平片检查时，囊状支气管扩张的气道表现为显著的囊腔，腔内可存在气液平面（图 2-5-1）。囊腔内无气液平面时，很难与大疱性肺气肿或严重肺间质病变的蜂窝肺鉴别。支气管扩张的其他表现为气道壁增厚，主要由支气管周围炎症所致。由于受累肺实质通气不足、萎陷，扩张的气道往往聚拢，纵切面可显示为“双轨征”，横切面显示“环形阴影”。这是由于扩张的气道内充满分泌物，管腔显像较透亮区致密，产生不透明的管道或分支的管状结构。但是这一检查对判断有无支气管扩张缺乏特异性，病变轻时影像学检查可正常。

确诊支气管扩张诊断的影像学检查为支气管碘脂质造影。因其为创伤性检查，现已被高分辨 CT（HRCT）所取代。HRCT 可在横断面上清楚地显示扩张的支气管（图 2-5-2），由于兼具无

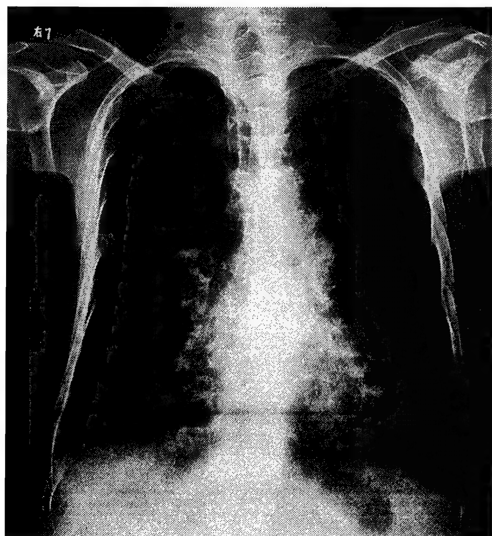


图 2-5-1　支气管扩张胸片表现

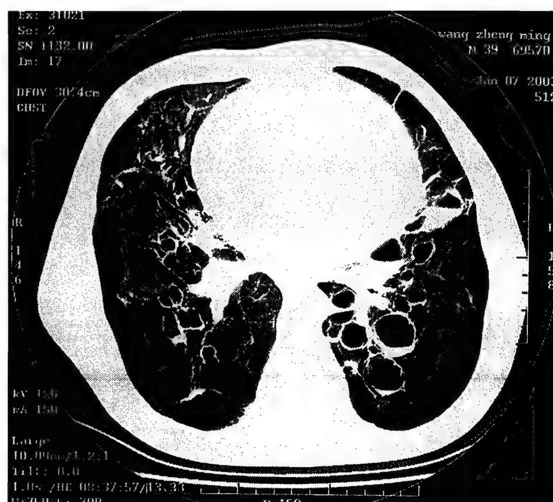


图 2-5-2　支气管扩张 CT 表现

笔记

创、易重复、易接受的特点,现已成为支气管扩张的主要诊断方法。

其他有助于支气管扩张诊治的辅助检查,如纤维支气管镜检查:当支气管扩张呈局灶性且位于段支气管以上时,可发现弹坑样改变。痰液检查:常显示丰富的中性粒细胞以及定植或感染的多种微生物。痰涂片染色以及痰细菌培养:可指导抗生素治疗。肺功能测定:可证实由弥漫性支气管扩张或相关阻塞性肺病导致的气流受限。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

根据反复咳脓痰、咯血病史和既往有诱发支气管扩张的呼吸道感染病史,HRCT 显示支气管扩张的异常影像学改变,即可明确诊断为支气管扩张。纤支镜检查或局部支气管造影,可明确出血、扩张或阻塞的部位。还可经纤支镜进行局部灌洗,采取灌洗液标本进行涂片、细菌学和细胞学检查,协助诊断和指导治疗。

(二) 鉴别诊断

需鉴别的疾病主要为慢性支气管炎、肺脓肿、肺结核、先天性肺囊肿、支气管肺癌和弥漫性泛细支气管炎等。仔细研究病史和临床表现,参考影像学、纤维支气管镜和支气管造影的特征常可做出明确的鉴别诊断。下述要点对鉴别性诊断有一定参考意义:①慢性支气管炎:多发生在中年以上患者,在气候多变的冬、春季节咳嗽、咳痰明显,多咳白色黏液痰,感染急性发作时可出现脓性痰,但无反复咯血史。听诊双肺可闻及散在干、湿啰音。②肺脓肿:起病急,有高热、咳嗽、大量脓臭痰。X 线检查可见局部浓密炎症阴影,内有空腔液平。③肺结核:常有低热、盗汗、乏力、消瘦等结核毒性症状,干、湿啰音多局限于上肺,X 线胸片和痰结核菌检查可作出诊断。④先天性肺囊肿:X 线检查可见多个边界纤细的圆形或椭圆形阴影,壁较薄,周围组织无炎症浸润。胸部 CT 和支气管造影可助诊断。⑤弥漫性泛细支气管炎:有慢性咳嗽、咳痰、活动时呼吸困难及慢性鼻窦炎。胸片和胸部 CT 显示弥漫分布的小结节影。大环内酯类抗生素治疗有效。

【治疗】

(一) 治疗基础疾病

对活动性肺结核伴支气管扩张应积极抗结核治疗,低免疫球蛋白血症可用免疫球蛋白替代治疗。

(二) 控制感染

出现痰量及其脓性成分增加等急性感染征象时需应用抗生素。可依据痰革兰染色和痰培养指导抗生素应用,但在开始时常需给予经验治疗(如给予氨苄西林、阿莫西林或头孢克洛)。存在铜绿假单胞菌感染时,可选择口服喹诺酮类药物、静脉给予氨基糖苷类药物或第三代头孢菌素。对于慢性咳脓痰患者,还可考虑使用疗程更长的抗生素,如口服阿莫西林或吸入氨基糖苷类药物,或间断并规则使用单一抗生素以及轮换使用抗生素。合并 ABPA 时,除一般需要皮质激素(泼尼松 0.5~1mg/kg)外,还需要抗真菌药物(如伊曲康唑)联合治疗,疗程较长。

(三) 改善气流受限

支气管舒张剂可改善气流受限并帮助清除分泌物,对伴有气道高反应及可逆性气流受限的患者常有明显疗效。

(四) 清除气道分泌物

化痰药物以及振动、拍背和体位引流等胸部物理治疗均有助于清除气道分泌物。为改善分泌物清除,应强调体位引流和雾化吸入重组脱氧核糖核酸酶,后者可使痰液中的 DNA 迅速水解,并产生继发性蛋白溶解作用,使痰液黏度降低,易于咳出。

(五) 咯血

对反复咯血的患者,如果咯血量少,可以对症治疗或口服卡巴克洛(安络血)、云南白药。若出血量中等,可静脉给予垂体后叶素或酚妥拉明;若出血量大,经内科治疗无效,可考虑介入栓

笔记



塞治疗或手术治疗。

（六）外科治疗

如支气管扩张为局限性，经充分内科治疗仍顽固反复发作者，可考虑外科手术切除病变肺组织。如大出血来自增生的支气管动脉，经休息和抗生素等保守治疗不能缓解仍反复大咯血时，病变局限者可考虑外科手术，否则采用支气管动脉栓塞术治疗。对于那些尽管采取了所有治疗仍致残的病例，合适者可考虑肺移植。

（七）预防

可考虑应用肺炎球菌疫苗和流感病毒疫苗预防或减少急性发作，免疫调节剂对于减轻症状和减少发作有一定帮助。吸烟者应予以戒烟。康复锻炼对于保持肺功能有一定作用。

【预后】

取决于支气管扩张范围和有无并发症。支气管扩张范围局限者，积极治疗可改善生命质量和延长寿命。支气管扩张范围广泛者易损害肺功能，甚至发展至呼吸衰竭而引起死亡。大咯血也可严重影响预后。

（白春学）

笔记

第六章　肺部感染性疾病

第一节　肺炎概述

肺炎(pneumonia)指终末气道、肺泡和肺间质的炎症,可由病原微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物所致。细菌性肺炎是最常见的肺炎,也是最常见的感染性疾病之一。在抗生素应用以前,细菌性肺炎对儿童及老年人的健康威胁极大,抗生素的出现及发展曾一度使肺炎病死率明显下降。但近年来,尽管应用强力的抗生素和有效的疫苗,肺炎的病死率没有降低,甚至有所上升。

【流行病学】

社区获得性肺炎和医院获得性肺炎年发病率分别约为12/1000人口和5～10/1000住院患者,近年发病率有增加的趋势。门诊患者肺炎病死率<1%～5%,住院患者平均为12%,入住重症监护病房者约为40%。发病率和病死率高的原因与社会人口老龄化、吸烟、伴有基础疾病和免疫功能低下有关,如慢性阻塞性肺病、心力衰竭、肿瘤、糖尿病、尿毒症、神经系统疾病、药瘾、嗜酒、艾滋病、久病体衰、大型手术、应用免疫抑制剂和器官移植等。此外,亦与病原体变迁、新病原体出现、医院获得性肺炎发病率增加、病原学诊断困难、不合理使用抗生素导致细菌耐药性增加,尤其是多耐药(multidrug-resistant,MDR)病原体增加等有关。

【病因、发病机制和病理】

正常的呼吸道免疫防御机制(支气管内黏液-纤毛运载系统、肺泡巨噬细胞等细胞防御的完整性等)使气管隆凸以下的呼吸道保持无菌。是否发生肺炎取决于两个因素:病原体和宿主因素。如果病原体数量多、毒力强和(或)宿主呼吸道局部和全身免疫防御系统损害,即可发生肺炎。病原体可通过下列途径引起社区获得性肺炎:①空气吸入;②血行播散;③邻近感染部位蔓延;④上呼吸道定植菌的误吸。医院获得性肺炎还可通过误吸胃肠道的定植菌(胃食管反流)和通过人工气道吸入环境中的致病菌引起。病原体直接抵达下呼吸道后,孳生繁殖,引起肺泡毛细血管充血、水肿,肺泡内纤维蛋白渗出及细胞浸润。除了金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌等可引起肺组织的坏死性病变易形成空洞外,肺炎治愈后多不遗留瘢痕,肺的结构与功能均可恢复。

【分类】

肺炎可按解剖、病因或患病环境加以分类。

(一)解剖分类

1. 大叶性(肺泡性)肺炎　病原体先在肺泡引起炎症,经肺泡间孔(Cohn孔)向其他肺泡扩散,致使部分肺段或整个肺段、肺叶发生炎症。典型者表现为肺实质炎症,通常并不累及支气管。致病菌多为肺炎链球菌。X线影像显示肺叶或肺段的实变阴影。

2. 小叶性(支气管性)肺炎　病原体经支气管入侵,引起细支气管、终末细支气管及肺泡的炎症,常继发于其他疾病,如支气管炎、支气管扩张、上呼吸道病毒感染以及长期卧床的危重患者。其病原体有肺炎链球菌、葡萄球菌、病毒、肺炎支原体以及军团菌等。X线影像显示为沿着肺纹理分布的不规则斑片状阴影,边缘密度浅而模糊,无实变征象,肺下叶常受累。

3. 间质性肺炎　以肺间质为主的炎症,累及支气管壁和支气管周围组织,有肺泡壁增生及间质水肿,因病变仅在肺间质,故呼吸道症状较轻,病变广泛则呼吸困难明显。可由细菌、支原

笔记

体、衣原体、病毒或肺孢子菌等引起。X线影像表现为一侧或双侧肺下部不规则阴影，可呈磨玻璃状、网格状，其间可有小片肺不张阴影。

（二）病因分类

1. 细菌性肺炎　如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌肺炎和鲍曼不动杆菌等。

2. 非典型病原体所致肺炎　如军团菌、支原体和衣原体等。

3. 病毒性肺炎　如冠状病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。

4. 肺真菌病　如念珠菌、曲霉、隐球菌、肺孢子菌、毛霉等。

5. 其他病原体所致肺炎　如立克次体（如Q热立克次体）、弓形体（如鼠弓形体）、寄生虫（如肺包虫、肺吸虫、肺血吸虫）等。

6. 理化因素所致的肺炎　如放射性损伤引起的放射性肺炎，胃酸吸入引起的化学性肺炎，对吸入或内源性脂类物质产生炎症反应的类脂性肺炎等。

（三）患病环境分类

由于细菌学检查阳性率低，培养结果滞后，病因分类在临床上应用较为困难，目前多按肺炎的获得环境分成两类，主要基于病原体流行病学调查的资料，有利于指导经验性治疗。

1. 社区获得性肺炎（community acquired pneumonia，CAP）　是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症，包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎。其临床诊断依据是：①新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重并出现脓性痰，伴或不伴胸痛；②发热；③肺实变体征和（或）闻及湿性啰音；④WBC>10×10^9/L或<4×10^9/L，伴或不伴中性粒细胞核左移；⑤胸部X线检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变，伴或不伴胸腔积液。以上1～4项中任何1项加第5项，除外非感染性疾病可作出诊断。CAP常见病原体为肺炎链球菌、支原体、衣原体、流感嗜血杆菌和呼吸道病毒（甲、乙型流感病毒，腺病毒，呼吸道合胞病毒和副流感病毒）等。

2. 医院获得性肺炎（hospital acquired pneumonia，HAP）　亦称医院内肺炎（nosocomial pneumonia），是指患者入院时不存在，也不处于潜伏期，而于入院48小时后在医院（包括老年护理院、康复院等）内发生的肺炎。HAP还包括呼吸机相关性肺炎（ventilator associated pneumonia，VAP）和卫生保健相关性肺炎（healthcare associated pneumonia，HCAP）。其临床诊断依据是X线检查出现新的或进展的肺部浸润影加上下列三个临床症候中的两个或以上可以诊断为肺炎：①发热超过38℃；②血白细胞增多或减少；③脓性气道分泌物。但HAP的临床表现、实验室和影像学检查特异性低，应注意与肺不张、心力衰竭和肺水肿、基础疾病肺侵犯、药物性肺损伤、肺栓塞和急性呼吸窘迫综合征等相鉴别。无感染高危因素患者的常见病原体依次为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌等；有感染高危因素患者的常见病原体为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属、肺炎克雷伯杆菌等。目前MDR所致的HAP有升高的趋势，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistant *S. aureus*，MRSA）、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等。

【临床表现】

细菌性肺炎的症状可轻可重，决定于病原体和宿主的状态。常见症状为咳嗽、咳痰，或原有呼吸道症状加重，并出现脓性痰或血痰，伴或不伴胸痛。病变范围大者可有呼吸困难，呼吸窘迫。大多数患者有发热。早期肺部体征无明显异常，重症者可有呼吸频率增快，鼻翼扇动，发绀。肺实变时有典型的体征，如叩诊浊音、语颤增强和支气管呼吸音等，也可闻及湿性啰音。并发胸腔积液者，患侧胸部叩诊浊音，语颤减弱，呼吸音减弱。

【诊断与鉴别诊断】

笔记

肺炎的诊断程序如下。

（一）确定肺炎诊断

首先必须把肺炎与呼吸道感染区别开来。呼吸道感染虽然有咳嗽、咳痰和发热等症状，但有其特点，上、下呼吸道感染无肺实质浸润，胸部X线检查可鉴别。其次，必须把肺炎与其他类似肺炎的疾病区别开来。

1. 肺结核　多有全身中毒症状，如午后低热、盗汗、疲乏无力、体重减轻、失眠、心悸，女性患者可有月经失调或闭经等。X线胸片见病变多在肺尖或锁骨上下，密度不匀，消散缓慢，且可形成空洞或肺内播散。痰中可找到结核分枝杆菌。一般抗菌治疗无效。

2. 肺癌　多无急性感染中毒症状，有时痰中带血丝，血白细胞计数不高。但肺癌可伴发阻塞性肺炎，经抗生素治疗炎症消退后肿瘤阴影渐趋明显，或可见肺门淋巴结肿大，有时出现肺不张。若抗生素治疗后肺部炎症不见消散，或消散后于同一部位再次出现肺炎，应密切随访。对有吸烟史及年龄较大的患者，必要时做CT、MRI、纤维支气管镜和痰液脱落细胞等检查，以免贻误诊断。

3. 肺血栓栓塞症　多有静脉血栓的危险因素，如血栓性静脉炎、心肺疾病、创伤、手术和肿瘤等病史，可发生咯血、晕厥，呼吸困难较明显。X线胸片示区域性肺血管纹理减少，有时可见尖端指向肺门的楔形阴影。动脉血气分析常见低氧血症及低碳酸血症。D-二聚体、CT肺动脉造影、放射性核素肺通气/灌注扫描和MRI等检查可帮助鉴别。

4. 非感染性肺部浸润　需排除非感染性肺部疾病，如间质性肺炎、肺水肿、肺不张和肺血管炎等。

（二）评估严重程度

如果肺炎的诊断成立，评价病情的严重程度对于决定在门诊或入院治疗甚或ICU治疗至关重要。肺炎严重性决定于三个主要因素：肺部局部炎症程度，肺部炎症的播散和全身炎症反应程度。重症肺炎目前还没有普遍认同的诊断标准，如果肺炎患者需要通气支持（急性呼吸衰竭、气体交换严重障碍伴高碳酸血症或持续低氧血症）、循环支持（血流动力学障碍、外周灌注不足）和需要加强监护与治疗可认为是重症肺炎。目前许多国家制定了重症肺炎的诊断标准，虽然有所不同，但均注重肺部病变的范围、器官灌注和氧合状态。美国感染疾病学会/美国胸科学会几经修订，2007年发表的成人CAP处理共识指南，其重症肺炎标准如下：主要标准：①需要有创机械通气；②感染性休克需要血管收缩剂治疗。次要标准：①呼吸频率≥30次/分；②氧合指数（PaO_2/FiO_2）≤250；③多肺叶浸润；④意识障碍/定向障碍；⑤氮质血症（BUN≥7mmol/L）；⑥白细胞减少（WBC<4.0×10^9/L）；⑦血小板减少（血小板<10.0×10^9/L）；⑧低体温（T<36℃）；⑨低血压，需要强力的液体复苏。符合1项主要标准或3项次要标准以上者可诊断为重症肺炎，考虑收入ICU治疗。

（三）确定病原体

由于人上呼吸道黏膜表面及其分泌物含有许多微生物，即所谓的正常菌群，因此，途经口咽部的下呼吸道分泌物或痰无疑极易受到污染。有慢性气道疾病者、老年人和危重病患者等，其呼吸道定植菌明显增加，影响痰中致病菌的分离和判断。另外，应用抗生素后可影响细菌培养结果。因此，在采集呼吸道标本进行细菌培养时尽可能在抗生素应用前采集，避免污染，及时送检，其结果才能起到指导治疗的作用。目前常用的方法有：

1. 痰　采集方便，是最常用的下呼吸道病原学标本。采集后在室温下2小时内送检。先直接涂片，光镜下观察细胞数量，如每低倍视野鳞状上皮细胞<10个，白细胞>25个，或鳞状上皮细胞：白细胞<1∶2.5，可作为污染相对较少的“合格”标本接种培养。痰定量培养分离的致病菌或条件致病菌浓度≥10^7cfu/ml，可以认为是肺部感染的致病菌；≤10^4cfu/ml则为污染菌；介于两者之间建议重复痰培养；如连续分离到相同细菌，10^5～10^6cfu/ml连续两次以上，也可认为是致病菌。

笔记

2. 经纤维支气管镜或人工气道吸引 受口咽部细菌污染的机会较咳痰为少，如吸引物细菌培养其浓度≥10^5cfu/ml，可认为是致病菌，低于此浓度则多为污染菌。

3. 防污染样本毛刷 如细菌≥10^3cfu/ml，可认为是致病菌。

4. 支气管肺泡灌洗 如细菌≥10^4cfu/ml，防污染BAL标本细菌≥10^3cfu/ml，可认为是致病菌。

5. 经皮细针吸检和开胸肺活检 敏感性和特异性均很好，但由于是创伤性检查，容易引起并发症，如气胸、出血等，临床一般用于对抗生素经验性治疗无效或其他检查不能确定者。

6. 血和胸腔积液培养 肺炎患者血和痰培养分离到相同细菌，可确定为肺炎的病原菌。如仅为血培养阳性，但不能用其他原因如腹腔感染、静脉导管相关性感染解释菌血症的原因，血培养的细菌也可认为是肺炎的病原菌。胸腔积液培养到的细菌则基本可认为是肺炎的致病菌。由于血或胸腔积液标本的采集均经过皮肤，故其结果须排除操作过程中皮肤细菌的污染。

7. 尿抗原试验 包括军团菌和肺炎链球菌尿抗原。

8. 血清学检查 测定特异性IgM抗体滴度，如急性期和恢复期之间抗体滴度有4倍增高可诊断，例如支原体、衣原体、嗜肺军团菌和病毒感染等，多为回顾性诊断。

虽然目前有许多病原学诊断方法，仍有高达40%～50%的肺炎不能确定相关病原体。病原体低检出率以及病原学和血清学诊断的滞后性，使大多数肺部感染治疗特别是初始的抗菌治疗都是经验性的，而且相当一部分患者的抗菌治疗始终是在没有病原学诊断的情况下进行。但是，对HAP、免疫抑制宿主肺炎和抗感染治疗无反应的重症肺炎等，仍应积极采用各种手段确定病原体，以指导临床的抗生素治疗。临床可根据各种肺炎的临床和放射学特征估计可能的病原体（表2-6-1）。

表2-6-1 常见肺炎的症状、体征和X线特征

病原体	病史、症状和体征	X线征象
肺炎链球菌	起病急、寒战、高热、咳铁锈色痰、胸痛、肺实变体征	肺叶或肺段实变，无空洞，可伴胸腔积液
金黄色葡萄球菌	起病急、寒战、高热、脓血痰、气急、毒血症症状、休克	肺叶或小叶浸润，早期空洞，脓胸，可见液气囊腔
肺炎克雷伯杆菌	起病急、寒战、高热、全身衰竭、咳砖红色胶冻状痰	肺叶或肺段实变，蜂窝状脓肿，叶间隙下坠
铜绿假单胞菌	毒血症症状明显，脓痰，可呈蓝绿色	弥漫性支气管炎，早期肺脓肿
大肠埃希菌	原有慢性病，发热、脓痰、呼吸困难	支气管肺炎，脓胸
流感嗜血杆菌	高热、呼吸困难、衰竭	支气管肺炎、肺叶实变、无空洞
厌氧菌	吸入病史，高热、腥臭痰、毒血症症状明显	支气管肺炎、脓胸、脓气胸，多发性肺脓肿
军团菌	高热、肌痛、相对缓脉	下叶斑片浸润，进展迅速，无空洞
支原体	起病缓，可小流行，乏力、肌痛、头痛	下叶间质性支气管肺炎，3～4周可自行消散
念珠菌	慢性病史，畏寒、高热、黏痰	双下肺纹理增多，支气管肺炎或大片浸润，可有空洞
曲霉	免疫抑制宿主，发热、干咳或棕黄色痰、胸痛、咯血、喘息	以胸膜为基底的楔形影、结节或团块影，内有空洞；有晕轮征和新月体征

笔记

【治疗】

抗感染治疗是肺炎治疗的关键环节,包括经验性治疗和抗病原体治疗。前者主要根据本地区、本单位的肺炎病原体流行病学资料,选择可能覆盖病原体的抗生素;后者则根据病原学的培养结果或肺组织标本的培养或病理结果以及药物敏感试验结果,选择体外试验敏感的抗生素。此外,还应该根据患者的年龄、有无基础疾病、是否有误吸、住普通病房还是重症监护病房、住院时间长短和肺炎的严重程度等,选择抗生素和给药途径。

青壮年和无基础疾病的 CAP 患者,常用青霉素类、第一代头孢菌素等。由于我国肺炎链球菌对大环内酯类耐药率高,故对该菌所致的肺炎不单独使用大环内酯类药物治疗。对耐药肺炎链球菌可使用呼吸氟喹诺酮类药物(莫西沙星、吉米沙星和左氧氟沙星)。老年人、有基础疾病或住院的 CAP,常用呼吸氟喹诺酮类药物,第二、三代头孢菌素,β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂或厄他培南,可联合大环内酯类药物。HAP 常用第二、三代头孢菌素,β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂、氟喹诺酮类或碳青霉烯类药物。

重症肺炎首先应选择广谱的强力抗生素,并应足量、联合用药。因为初始经验性治疗不足或不合理,或尔后根据病原学培养结果调整抗生素,其病死率均明显高于初始治疗正确者。重症 CAP 常用内酰胺类联合大环内酯类或氟喹诺酮类药物;青霉素过敏者用呼吸氟喹诺酮类和氨曲南。HAP 可用抗假单胞菌的 β-内酰胺类、广谱青霉素/β-内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类的任何一种联合呼吸氟喹诺酮类或氨基糖苷类药物,如怀疑有 MDR 球菌感染可选择联合万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。

抗生素治疗应尽早进行,一旦怀疑为肺炎即应马上给予首剂抗生素,越早治疗预后越好。病情稳定后可从静脉途径转为口服治疗。抗生素疗程 7~10 天或更长时间,如体温正常 48~72 小时,肺炎临床稳定可停用抗生素,其标准为:①体温≤37.8℃;②心率≤100 次/分;③呼吸频率≤24 次/分;④血压:收缩压≥90mmHg;⑤呼吸室内空气条件下 SaO_2≥90% 或 PaO_2≥60mmHg;⑥能够口服进食;⑦精神状态正常。任何一项未达到则继续使用。

抗生素治疗后 48~72 小时应对病情进行评价,有效时表现体温下降,症状改善,临床状态稳定,白细胞、C-反应蛋白和降钙素原逐渐降低或恢复正常,而 X 线影像病灶吸收较迟。如 72 小时后症状无改善,其原因可能有:①药物未能覆盖致病菌,或细菌耐药;②特殊病原体感染,如结核分枝杆菌、真菌、病毒等;③出现并发症或存在影响疗效的宿主因素(如免疫抑制);④非感染性疾病误诊为肺炎;⑤药物热。需仔细分析,做必要的检查,进行相应处理。

【预防】

加强体育锻炼,增强体质。减少危险因素如吸烟、酗酒。年龄大于 65 岁者可注射流感疫苗。对年龄大于 65 岁或不足 65 岁,但有心血管疾病、肺疾病、糖尿病、酗酒、肝硬化和免疫抑制者可注射肺炎疫苗。

第二节 细菌性肺炎

一、肺炎链球菌肺炎

肺炎链球菌肺炎(streptococcus pneumoniae)是由肺炎链球菌(streptococcus pneumoniae, SP)或称肺炎球菌(pneumococcal pneumoniae)所引起的肺炎,约占 CAP 的半数。通常急骤起病,以高热、寒战、咳嗽、血痰及胸痛为特征。X 线影像呈肺段或肺叶急性炎性实变。因抗生素的广泛使用,使本病的起病方式、症状及 X 线影像改变均不典型。

【病因和发病机制】

SP 为革兰染色阳性球菌,多成双排列或短链排列。有荚膜,其毒力大小与荚膜中的多糖结

笔记

构及含量有关。根据荚膜多糖的抗原特性，SP 可分为 86 个血清型。成人致病菌多属 1 ~9 型及 12 型，以第 3 型毒力最强，儿童则多为 6、14、19 及 23 型。SP 在干燥痰中能存活数月，但在阳光直射 1 小时或加热至 52℃ 10 分钟即可被杀灭，对苯酚等消毒剂亦甚敏感。机体免疫功能正常时，SP 是寄居在口腔及鼻咽部的一种正常菌群，带菌率随年龄、季节及免疫状态的变化而有差异。机体免疫功能受损时，有毒力的 SP 入侵人体而致病。SP 除引起肺炎外，少数可发生菌血症或感染性休克，老年人及婴幼儿的病情尤为严重。

SP 不产生毒素，不引起组织坏死或形成空洞。其致病力是由于高分子多糖体的荚膜对组织的侵袭作用，首先引起肺泡壁水肿，出现白细胞与红细胞渗出，之后含菌的渗出液经 Cohn 孔向肺的中央部分扩展，甚至累及几个肺段或整个肺叶。因病变开始于肺的外周，故肺叶间分界清楚，易累及胸膜，引起渗出性胸膜炎。

【病理】

病理改变有充血期、红肝变期、灰肝变期及消散期。表现为肺组织充血水肿，肺泡内浆液渗出及红、白细胞浸润，白细胞吞噬细菌，继而纤维蛋白渗出物溶解、吸收、肺泡重新充气。肝变期病理阶段实际并无明确分界，经早期应用抗生素治疗，典型病理的分期已经很少见。病变消散后肺组织结构多无损坏，不留纤维瘢痕。极个别患者肺泡内纤维蛋白吸收不完全，甚至有成纤维细胞形成，形成机化性肺炎。老年人及婴幼儿感染可沿支气管分布（支气管肺炎）。若未及时治疗，5% ~10% 的患者可并发脓胸，10% ~20% 的患者因细菌经淋巴管、胸导管进入血液循环，可引起脑膜炎、心包炎、心内膜炎、关节炎和中耳炎等肺外感染。

【临床表现】

冬季与初春多见，常与呼吸道病毒感染相伴行。患者多为原来健康的青壮年或老年与婴幼儿，男性较多见。吸烟者、痴呆者、慢性支气管炎、支气管扩张、充血性心力衰竭、慢性病患者以及免疫抑制者均易受 SP 感染。

（一）症状

发病前常有受凉、淋雨、疲劳、醉酒、病毒感染史，多有上呼吸道感染的前驱症状。起病急骤，高热、寒战，全身肌肉酸痛，体温在数小时内升至 39 ~40℃，高峰在下午或傍晚，或呈稽留热，脉率随之增速。可有患侧胸部疼痛，放射到肩部或腹部，咳嗽或深呼吸时加剧。痰少，可带血或呈铁锈色，胃纳锐减，偶有恶心、呕吐、腹痛或腹泻，易被误诊为急腹症。

（二）体征

患者呈急性热病容，面颊绯红，鼻翼扇动，皮肤灼热、干燥，口角及鼻周有单纯疱疹；病变广泛时可出现发绀。有脓毒症者，可出现皮肤、黏膜出血点，巩膜黄染。早期肺部体征无明显异常，仅有胸廓呼吸运动幅度减小，叩诊稍浊，听诊可有呼吸音减低及胸膜摩擦音。肺实变时叩诊浊音，触觉语颤增强并可闻及支气管呼吸音。消散期可闻及湿啰音。心率增快，有时心律不齐。重症患者有肠胀气，上腹部压痛多与炎症累及膈胸膜有关。重症感染时可伴休克、急性呼吸窘迫综合征及神经精神症状。

自然病程大致 1 ~2 周。发病 5 ~10 天，体温可自行骤降或逐渐消退；使用有效的抗生素后可使体温在 1 ~3 天内恢复正常。患者的其他症状与体征亦随之逐渐消失。

【并发症】

SP 肺炎的并发症近年已很少见。严重脓毒症或毒血症患者易发生感染性休克，尤其是老年人。表现为血压降低、四肢厥冷、多汗、发绀、心动过速、心律失常等，而高热、胸痛、咳嗽等症状并不突出。其他并发症有胸膜炎、脓胸、心包炎、脑膜炎和关节炎等。

【实验室和其他检查】

血白细胞升高，中性粒细胞多在 80% 以上，并有核左移。年老体弱、酗酒、免疫功能低下者的白细胞计数可不增高，但中性粒细胞百分比仍增高。痰直接涂片作革兰染色及荚膜染色镜

笔记

检，如发现典型的革兰染色阳性、带荚膜的双球菌或链球菌，即可初步作出病原学诊断。痰培养24～48小时可以确定病原体。痰标本要及时送检，在抗生素应用之前漱口后采集，取深部咳出的脓性或铁锈色痰。聚合酶链反应（PCR）及荧光标记抗体检测可提高病原学诊断率。尿SP抗原可阳性。约10%～20%患者合并菌血症，故重症肺炎应做血培养。如合并胸腔积液，应积极抽取积液进行细菌培养。

X线影像早期仅见肺纹理增粗，或受累的肺段、肺叶稍模糊。随着病情进展，表现为大片炎症浸润阴影或实变影，在实变阴影中可见支气管充气征，肋膈角可有少量胸腔积液。在消散期，炎性浸润逐渐吸收，可有片状区域吸收较快而呈现“假空洞”征，多数病例在起病3～4周后才完全消散。老年肺炎病灶消散较慢，容易吸收不完全而成为机化性肺炎。

【诊断】

根据典型症状与体征，结合胸部X线检查，容易做出初步诊断。年老体衰、继发于其他疾病或灶性肺炎表现者，临床常不典型，需认真加以鉴别。病原菌检测是确诊本病的主要依据。

【治疗】

（一）抗生素治疗

首选青霉素G，用药途径及剂量视病情轻重及有无并发症而定。轻症患者，可用240万U/d，分3次肌肉注射，或用普鲁卡因青霉素每12小时肌肉注射60万U。病情稍重者，宜用青霉素G 240万～480万U/d，分次静脉滴注，每6～8小时1次；重症及并发脑膜炎者，可增至1000万～3000万U/d，分4次静脉滴注。鉴于目前SP对青霉素不敏感率的升高以及对青霉素MIC敏感阈值的提高，最近欧洲下呼吸道感染处理指南建议大剂量青霉素治疗，对怀疑SP肺炎者，青霉素G 320万U，每6小时1次，对青霉素MIC≤8mg/L的SP有效，并可预防由于广谱抗生素应用引起的耐药SP、MRSA和艰难梭菌的传播。对青霉素过敏者，或感染耐青霉素菌株者，用呼吸氟喹诺酮类、头孢噻肟或头孢曲松等药物，感染MDR菌株者可用万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。

（二）支持疗法

患者卧床休息，补充足够的蛋白质、热量及维生素。密切监测病情变化，防止休克。剧烈胸痛者，可酌用少量镇痛药。不用阿司匹林或其他解热药，以免过度出汗、脱水及干扰真实热型，导致临床判断错误。鼓励饮水每日1～2L，失水者可输液。中等或重症患者（PaO_2<60mmHg或有发绀）应给氧。若有明显麻痹性肠梗阻或胃扩张，应暂时禁食、禁饮和胃肠减压，直至肠蠕动恢复。烦躁不安、谵妄、失眠酌用镇静剂，禁用抑制呼吸的镇静药。

（三）并发症的处理

经抗生素治疗后，高热常在24小时内消退，或数日内逐渐下降。若体温降而复升或3天后仍不降者，应考虑SP的肺外感染，如脓胸、心包炎或关节炎等；若持续发热应寻找其他原因。约10%～20%SP肺炎伴发胸腔积液，应酌情取胸液检查及培养以确定其性质。若治疗不当，约5%并发脓胸，应积极引流排脓。

二、葡萄球菌肺炎

葡萄球菌肺炎（staphylococcal pneumonia）是由葡萄球菌引起的急性肺化脓性炎症。常发生于有基础疾病如糖尿病、血液病、艾滋病、肝病、营养不良、酒精中毒、静脉吸毒或原有支气管肺疾病者，流感后、病毒性肺炎后或儿童患麻疹时也易罹患。多急骤起病，高热、寒战、胸痛，脓性痰，可早期出现循环衰竭。X线影像表现为坏死性肺炎，如肺脓肿、肺气囊肿和脓胸。若治疗不及时或不当，病死率甚高。

【病因和发病机制】

葡萄球菌为革兰染色阳性球菌，可分为凝固酶阳性的葡萄球菌（主要为金黄色葡萄球菌，简

笔记

称金葡菌)及凝固酶阴性的葡萄球菌(如表皮葡萄球菌和腐生葡萄球菌等)。其致病物质主要是毒素与酶,如溶血毒素、杀白细胞素、肠毒素等,具有溶血、坏死、杀白细胞及血管痉挛等作用。葡萄球菌致病力可用血浆凝固酶来测定,阳性者致病力较强。金葡菌凝固酶为阳性,是化脓性感染的主要原因,但其他凝固酶阴性葡萄球菌亦可引起感染。随着医院内感染的增多,由凝固酶阴性葡萄球菌引起的肺炎也不断增多。HAP 中葡萄球菌感染占 11% ~25%。近年有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)在医院内暴发流行的报道。另外,社区获得性 MRSA(community acquired MRSA,CA-MRSA)肺炎的出现也引起高度的重视。

【病理】

经呼吸道吸入的肺炎常呈大叶性分布或广泛的融合性的支气管肺炎。支气管及肺泡破溃可使气体进入肺间质,并与支气管相通。当坏死组织或脓液阻塞细支气管,形成单向活瓣作用,产生张力性肺气囊肿。浅表的肺气囊肿若张力过高,可溃破形成气胸或脓气胸,并可形成支气管胸膜瘘。偶可伴发化脓性心包炎、脑膜炎等。

皮肤感染灶(疖、痈、毛囊炎、蜂窝织炎、伤口感染)中的葡萄球菌可经血循环抵达肺部,引起多处肺实变、化脓及组织破坏,形成单个或多发性肺脓肿。

【临床表现】

(一)症状

起病多急骤,寒战、高热,体温多高达 39 ~40℃,胸痛,痰脓性,量多,带血丝或呈脓血状。毒血症状明显,全身肌肉、关节酸痛,体质衰弱,精神萎靡,病情严重者可早期出现周围循环衰竭。院内感染者通常起病较隐袭,体温逐渐上升。老年人症状可不典型。血源性葡萄球菌肺炎常有皮肤伤口、疖、痈或中心静脉导管置入等,或静脉吸毒史,较少咳脓性痰。

(二)体征

早期可无体征,常与严重的中毒症状和呼吸道症状不平行,然后可出现两肺散在性湿啰音。病变较大或融合时可有肺实变体征,气胸或脓气胸则有相应体征。血源性葡萄球菌肺炎应注意肺外病灶,静脉吸毒者多有皮肤针口和三尖瓣赘生物,可闻及心脏杂音。

【实验室及其他检查】

外周血白细胞计数明显升高,中性粒细胞比例增加,核左移。胸部 X 线检查显示肺段或肺叶实变,可早期形成空洞,或呈小叶状浸润,其中有单个或多发的液气囊腔。另一特征是 X 线影像阴影的易变性,表现为一处的炎性浸润消失而在另一处出现新的病灶,或很小的单一病灶发展为大片阴影。治疗有效时,病变消散,阴影密度逐渐减低,约 2 ~4 周后病变完全消失,偶可遗留少许条索状阴影或肺纹理增多等。

【诊断】

根据全身毒血症状,咳嗽、脓血痰,白细胞计数增高、中性粒细胞比例增加、核左移并有中毒颗粒和 X 线影像表现,可做出初步诊断。细菌学检查是确诊的依据,可行痰、胸腔积液、血和肺穿刺物培养。

【治疗】

强调早期清除和引流原发病灶,选用敏感的抗生素。近年来,金黄色葡萄球菌对青霉素 G 的耐药率已高达 90% 左右,因此可选用耐青霉素酶的半合成青霉素或头孢菌素,如苯唑西林钠、氯唑西林、头孢呋辛钠等,联合氨基糖苷类如阿米卡星等,亦有较好疗效。阿莫西林、氨苄西林与酶抑制剂组成的复方制剂对产酶金黄色葡萄球菌有效。对于 MRSA,则应选用万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺等,如万古霉素 1.5 ~2.0g/d 静滴,偶有药物热、皮疹、静脉炎等不良反应。临床选择抗生素时可参考细菌培养的药物敏感试验。

笔记

第三节　其他病原体所致肺部感染

一、肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎(mycoplasmal pneumonia)是由肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae,MP)引起的呼吸道和肺部的急性炎症改变,常同时有咽炎、支气管炎和肺炎。支原体肺炎约占非细菌性肺炎的1/3以上,或各种原因引起的肺炎的10%。秋、冬季节发病较多,但季节性差异并不显著。

【病因和发病机制】

MP是介于细菌和病毒之间、兼性厌氧、能独立生活的最小微生物。主要通过呼吸道传播,健康人吸入了患者咳嗽、打喷嚏时喷出的口、鼻分泌物而感染,引起散发感染或小流行。支原体肺炎以儿童及青年人居多,婴儿间质性肺炎亦应考虑本病的可能。发病前2~3天直至病愈数周,皆可在呼吸道分泌物中发现MP。MP通常存在于纤毛上皮之间,不侵入肺实质,通过细胞膜上神经氨酸受体位点吸附于宿主呼吸道上皮细胞表面,抑制纤毛活动与破坏上皮细胞。MP的致病性可能与患者对病原体或其代谢产物的过敏反应有关。

【病理】

肺部病变为支气管肺炎、间质性肺炎和细支气管炎。肺泡内可含少量渗出液,并可发生灶性肺不张。肺泡壁与间隔有中性粒细胞、单核细胞及浆细胞浸润。支气管黏膜充血,上皮细胞肿胀,胞质空泡形成,有坏死和脱落。胸腔可有纤维蛋白渗出和少量渗出液。

【临床表现】

潜伏期约2~3周,起病较缓慢。症状主要为乏力、咽痛、头痛、咳嗽、发热、食欲不振、腹泻、肌痛、耳痛等。咳嗽多为阵发性刺激性呛咳,咳少量黏液。发热可持续2~3周,体温恢复正常后可能仍有咳嗽。偶有胸骨后疼痛。肺外表现更为常见,如皮炎(斑丘疹和多形红斑)等。体格检查可见咽部充血,儿童偶可并发鼓膜炎或中耳炎,颈淋巴结肿大。胸部体检与肺部病变程度常不相称,可无明显体征。

【实验室和其他检查】

血白细胞总数正常或略增高,以中性粒细胞为主。起病2周后,约2/3的患者冷凝集试验阳性,滴度≥1∶32,如果滴度逐步升高,更有诊断价值。如血清支原体IgM抗体≥1∶64,或恢复期抗体滴度有4倍增高,可进一步确诊。直接检测呼吸道标本中肺炎支原体抗原,可用于临床早期快速诊断。单克隆抗体免疫印迹法、核酸杂交技术及PCR技术等具有高效、特异而敏感等优点。

X线检查显示肺部多种形态的浸润影,呈节段性分布,以肺下野为多见,有的从肺门附近向外伸展。病变常经3~4周后自行消散。部分患者出现少量胸腔积液。

【诊断和鉴别诊断】

需综合临床症状、X线影像表现及血清学检查结果作出诊断。培养分离出肺炎支原体虽对诊断有决定性意义,但其检出率较低,技术条件要求高,所需时间长。血清学试验有一定参考价值,尤其血清抗体有4倍增高者,但多为回顾性诊断。本病应与病毒性肺炎、军团菌肺炎等鉴别。外周血嗜酸粒细胞数正常,可与嗜酸粒细胞肺浸润相鉴别。

【治疗】

早期使用适当抗生素可减轻症状及缩短病程。本病有自限性,多数病例不经治疗可自愈。大环内酯类抗生素为首选,如红霉素、罗红霉素和阿齐霉素。对大环内酯不敏感者则可选用呼吸氟喹诺酮类,如左氧氟沙星、莫昔沙星等,四环素类也用于肺炎支原体肺炎的治疗。疗程一般

笔记

2～3周。因肺炎支原体无细胞壁，青霉素或头孢菌素类等抗生素无效。对剧烈呛咳者，应适当给予镇咳药。若合并细菌感染，可根据病原学检查，选用针对性的抗生素治疗。

二、肺炎衣原体肺炎

肺炎衣原体肺炎(chlamydia pneumonia)是由肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae，CP)引起的急性肺部炎症，常累及上下呼吸道，可引起咽炎、喉炎、扁桃体炎，鼻窦炎、支气管炎和肺炎。常在聚居场所的人群中流行，如军队、学校、家庭，通常感染所有的家庭成员，但3岁以下的儿童患病较少。

【病因和发病机制】

CP是专性细胞内细菌样寄生物，属于衣原体科。引起人类肺炎的还有鹦鹉热衣原体。CP形态不一，原体致密呈球状，直径约0.2～0.4μm。网状体直径约0.51μm，是衣原体的增殖型，没有感染力。CP是一种人类致病原，属于人-人传播，可能主要是通过呼吸道的飞沫传染，也可能通过污染物传染。年老体弱、营养不良、慢阻肺、免疫功能低下者易被感染。感染后免疫力很弱，易于反复。

【临床表现】

起病多隐袭，早期表现为上呼吸道感染症状，与支原体肺炎颇为相似。通常症状较轻，发热、寒战、肌痛、干咳，非胸膜炎性胸痛，头痛、不适和乏力。少有咯血。发生咽喉炎者表现为咽喉痛、声音嘶哑，有些患者可表现为双阶段病程：开始表现为咽炎，经对症处理好转；1～3周后又发生肺炎或支气管炎，咳嗽加重。少数患者可无症状。CP感染时也可伴有肺外表现，如中耳炎，关节炎，甲状腺炎，脑炎，吉兰-巴雷综合征等。体格检查肺部偶闻湿啰音，随肺炎加重湿啰音可变得明显。

【实验室和其他检查】

血白细胞正常或稍高，血沉加快。可从痰、咽拭子、咽喉分泌物、支气管肺泡灌洗液中直接分离CP。也可用PCR方法对呼吸道标本进行DNA扩增。原发感染者，早期检测血清衣原体IgM，急性期血清标本如IgM滴度≥1∶32或急性期和恢复期的双份血清IgM或IgG有4倍以上的升高可诊断。再感染者IgG滴度≥1∶512或4倍增高，或恢复期IgM有较大的升高。咽拭子分离出CP是诊断的金标准。

X线检查显示疾病早期以单侧、下叶肺泡渗出为主，有少到中量的胸腔积液，后期可发展成双侧病变，表现为肺间质和肺泡渗出混合存在，病变可持续几周。原发感染者多为肺泡渗出，再感染者则为肺泡渗出和间质病变混合。

【诊断和鉴别诊断】

应结合呼吸道和全身症状、X线检查、病原学和血清学检查作综合分析。对于应用β-内酰胺类抗生素治疗无效的肺炎患者，持续干咳时应警惕CP感染。因此病无特异的临床表现，确诊主要依据有关的特殊检查，如病原体分离和血清学检测。应注意与肺炎支原体肺炎鉴别。

【治疗】

首选红霉素，亦可选用多西环素或克拉霉素，疗程均为14～21天。阿齐霉素0.5g/d，连用5天。呼吸氟喹诺酮类也可选用。对发热、干咳、头痛等可对症治疗。

三、病毒性肺炎

病毒性肺炎(viral pneumonia)是由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致的肺部炎症。免疫功能正常或抑制的个体均可罹患。大多发生于冬春季节，暴发或散发流行。近年来，新的变异病毒不断出现，产生暴发流行，如SARS冠状病毒、H5N1、H1N1病毒等。密切接触的人群或有心肺疾病者容易罹患。婴幼儿、老人、原有慢性心肺疾病者或妊娠妇女，病情较重，甚至导致死亡。

笔记

【病因和发病机制】

常见病毒为甲、乙型流感病毒、腺病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒和冠状病毒等。免疫抑制宿主为疱疹病毒和麻疹病毒的易感者;骨髓移植和器官移植受者易患疱疹病毒和巨细胞病毒性肺炎。患者可同时受一种以上病毒感染,并常继发细菌感染如金葡菌感染,免疫抑制宿主还常继发真菌感染。呼吸道病毒可通过飞沫与直接接触传播,且传播迅速、传播面广。病毒性肺炎为吸入性感染。

【病理】

病毒侵入细支气管上皮引起细支气管炎。感染可波及肺间质与肺泡而致肺炎。气道上皮广泛受损,黏膜发生溃疡,其上覆盖纤维蛋白被膜。单纯病毒性肺炎多为间质性肺炎,肺泡间隔有大量单核细胞浸润。肺泡水肿,被覆含蛋白及纤维蛋白的透明膜,使肺泡弥散距离加宽。肺炎可为局灶性或弥漫性,偶呈实变。肺泡细胞及巨噬细胞内可见病毒包涵体。炎性介质释出,直接作用于支气管平滑肌,致使支气管痉挛。病变吸收后可留有肺纤维化。

【临床表现】

好发于病毒疾病流行季节,症状通常较轻,与支原体肺炎的症状相似。但起病较急,发热、头痛、全身酸痛、倦怠等全身症状较突出,常在急性流感症状尚未消退时即出现咳嗽、少痰、或白色黏液痰、咽痛等呼吸道症状。小儿或老年人易发生重症肺炎,表现为呼吸困难、发绀、嗜睡、精神萎靡,甚至发生休克、心力衰竭和呼吸衰竭或 ARDS 等并发症。本病常无显著的胸部体征,病情严重者有呼吸浅速、心率增快、发绀、肺部干、湿性啰音。

【实验室和其他检查】

白细胞计数正常、稍高或偏低,血沉通常在正常范围,痰涂片所见的白细胞以单核细胞居多,痰培养常无致病细菌生长。

胸部 X 线检查可见肺纹理增多,磨玻璃状阴影,小片状浸润或广泛浸润、实变,病情严重者显示双肺弥漫性结节性浸润,但大叶实变及胸腔积液者均不多见。病毒性肺炎的致病原不同,其 X 线征象亦有不同的特征。

【诊断】

诊断依据为临床症状及 X 线影像改变,并排除由其他病原体引起的肺炎。确诊则有赖于病原学检查,包括病毒分离、血清学检查以及病毒抗原的检测。呼吸道分泌物中细胞核内的包涵体可提示病毒感染,但并非一定来自肺部,需进一步收集下呼吸道分泌物或肺活检标本作培养分离病毒。血清学检查常用的方法是检测特异性 IgG 抗体,如补体结合试验、血凝抑制试验、中和试验,作为回顾性诊断。

【治疗】

以对症为主,卧床休息,居室保持空气流通,注意隔离消毒,预防交叉感染。给予足量维生素及蛋白质,多饮水及少量多次进软食,酌情静脉输液及吸氧。保持呼吸道通畅,及时消除上呼吸道分泌物等。

目前已经证实较为有效的病毒抑制药物有:①利巴韦林,具有广谱抗病毒活性,包括呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒和流感病毒。0.8～1.0g/d,分 3～4 次服用;静脉滴注或肌注每日 10～15mg/kg,分 2 次。亦可用雾化吸入,每次 10～30mg,加蒸馏水 30ml,每日 2 次,连续 5～7 天。②阿昔洛韦,具有广谱、强效和起效快的特点,用于疱疹病毒、水痘病毒感染,尤其对免疫缺陷或应用免疫抑制者应尽早应用。每次 5mg/kg,静脉滴注,一日 3 次,连续给药 7 天。③更昔洛韦,可抑制 DNA 合成,用于巨细胞病毒感染,7.5～15mg/(kg·d),连用 10～15 天。④奥司他韦,为神经氨酸酶抑制剂,对甲、乙型流感病毒均有很好作用,耐药发生率低,150mg/d,分 2 次,连用 5 天。⑤阿糖腺苷,具有广泛的抗病毒作用,多用于治疗免疫缺陷患者的疱疹病毒与水痘病毒感染,5～15mg/(kg·d),静脉滴注,每 10～14 天为 1 个疗程。⑥金刚烷胺,有阻止某些病毒

笔记

进入人体细胞及退热作用，用于流感病毒等感染。成人每次 100mg，早晚各 1 次，连用 3～5 天。

原则上不宜应用抗生素预防继发性细菌感染，一旦明确已合并细菌感染，应及时选用敏感的抗生素。

糖皮质激素对病毒性肺炎疗效仍有争论，例如对传染性非典型肺炎国内报道有效，而最近欧洲和亚洲对 H1N1 肺炎的观察证明无效，还导致病死率升高、机械通气和住院时间延长、二重感染发生率升高。因此，不同的病毒性肺炎对激素的反应可能存在差异，应酌情使用。

［附 1］ 传染性非典型肺炎

传染性非典型肺炎（atypical pneumonia）是由 SARS 冠状病毒（SARS-CoV）引起的一种具有明显传染性、可累及多个器官系统的特殊肺炎。2002 年首次暴发流行。世界卫生组织（WHO）将其命名为严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）。其主要临床特征为急性起病、发热、干咳、呼吸困难，白细胞不高或降低、肺部浸润和抗生素治疗无效。人群普遍易感，家庭和医院聚集性发病，多见于青壮年，儿童感染率较低。

【病原体】

WHO 把从 SARS 患者分离出来的病原体命名为 SARS 冠状病毒（SARS-associated coronavirus，SARS-CoV），简称 SARS 病毒。SARS 病毒和其他人类及动物已知的冠状病毒相比较，基因序列分析显示 SARS 病毒并非为已知的冠状病毒之间新近发生的基因重组所产生，而是一种全新的冠状病毒，与目前已知的三群冠状病毒均有区别，可被归为第四群。SARS 病毒在环境中较其他已知的人类冠状病毒稳定，室温 24℃ 下病毒在尿液里至少可存活 10 天，在痰液中和腹泻患者的粪便中能存活 5 天以上，在血液中可存活 15 天。但病毒暴露在常用的消毒剂和固定剂中即可失去感染性，56℃ 以上 90 分钟可灭活病毒。

【发病机制和病理】

SARS 病毒通过短距离飞沫、气溶胶或接触污染的物品传播。发病机制未明，推测 SARS 病毒通过其表面蛋白与肺泡上皮等细胞上的相应受体结合，导致肺炎的发生。病理改变主要是弥漫性肺泡损伤和炎症细胞浸润，早期的特征是肺水肿、纤维素渗出、透明膜形成、脱屑性肺炎以及灶性肺出血等病变；机化期可见到肺泡内含细胞性的纤维黏液样渗出物及肺泡间隔的成纤维细胞增生，仅部分病例出现明显的纤维增生，导致肺纤维化甚至硬化。

【临床表现】

潜伏期 2～10 天。起病急骤，多以发热为首发症状，体温大于 38℃，可有寒战，咳嗽、少痰，偶有血丝痰，心悸、呼吸困难甚或呼吸窘迫。可伴有肌肉关节酸痛、头痛、乏力和腹泻。患者多无上呼吸道卡他症状。肺部体征不明显，部分患者可闻及少许湿啰音，或有肺实变体征。

【实验室和其他检查】

外周血白细胞一般不升高，或降低，常有淋巴细胞减少，可有血小板降低。部分患者血清转氨酶、乳酸脱氢酶等升高。

胸部 X 线检查早期可无异常，一般 1 周内逐渐出现肺纹理粗乱的间质性改变、斑片状或片状渗出影，典型的改变为磨玻璃影及肺实变影。可在 2～3 天内波及一侧肺野或双肺，约半数波及双肺。病灶多位于中下叶，分布于外周。少数出现气胸和纵隔气肿。CT 还可见小叶内间隔和小叶间隔增厚（碎石路样改变）、细支气管扩张和少量胸腔积液。病变后期部分患者有肺纤维化改变。

病原诊断早期可用鼻咽部冲洗/吸引物、血、尿、粪便等标本行病毒分离和聚合酶链反应（PCR）。平行检测进展期和恢复期双份血清 SARS 病毒特异性 IgM、IgG 抗体，抗体阳转或出现 4 倍及以上升高，有助于诊断和鉴别诊断。常用免疫荧光抗体法（IFA）和酶联免疫吸附法（ELISA）检测。

笔记

【诊断】

有与SARS患者接触或传染给他人的病史，起病急、高热、有呼吸道和全身症状，血白细胞正常或降低，有胸部影像学变化，配合SARS病原学检测阳性，排除其他表现类似的疾病，可以诊断。但需和其他感染性和非感染性肺部病变鉴别，尤其注意与流感鉴别。

【治疗】

一般性治疗和抗病毒治疗请参阅本节病毒性肺炎。重症患者可酌情使用糖皮质激素，具体剂量及疗程应根据病情而定，并应密切注意激素的不良反应和SARS的并发症。对出现低氧血症的患者，可使用无创机械通气，应持续使用直至病情缓解，如效果不佳或出现ARDS，应及时进行有创机械通气治疗。注意器官功能的支持治疗，一旦出现休克或多器官功能障碍综合征，应予相应治疗。

［附2］高致病性人禽流感病毒性肺炎

人禽流行性感冒是由禽甲型流感病毒某些亚型中的一些毒株引起的急性呼吸道传染病，可引起肺炎和多器官功能障碍。1997年以来，高致病性禽流感病毒（H5N1）跨越物种屏障，引起许多人致病和死亡。近年又获得H9N2、H7N2、H7N3亚型禽流感病毒感染人类的证据。WHO警告，此病可能是对人类潜在威胁最大的疾病之一。

【病原体】

禽流感病毒属正黏病毒科甲型流感病毒属。可分为16个HA亚型和9个NA亚型。感染人的禽流感病毒亚型为H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3等，其中感染H5N1的患者病情重，病死率高，故称为高致病性禽流感病毒。近年来发现野生水禽是甲型流感病毒巨大的天然贮存库，病毒不断进化，抗原性不断改变，对环境稳定性也在增加。

禽流感病毒对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感。对热也比较敏感，65℃加热30分钟或煮沸（100℃）2分钟以上可被灭活。病毒在较低温度粪便中可存活1周，在4℃水中可存活1个月，对酸性环境有一定抵抗力。裸露的病毒在直射阳光下40～48小时即可灭活，如果用紫外线直接照射，可迅速破坏其活性。

人感染H5N1后发病的1～16天，都可从患者鼻咽部分离物中检出病毒。大多数患者的血清和粪便以及少数患者的脑脊液都被检出病毒RNA，而尿标本阴性。目前尚不清楚粪便或血液是否能成为传播感染的媒介。

【发病机制和病理】

人感染H5N1迄今的证据符合禽-人传播，可能存在环境-人传播，还有少数未得到证据支持的人-人传播。虽然人类广泛暴露于感染的家禽，但H5N1的发病率相对较低，表明阻碍获得禽流感病毒的物种屏障是牢固的。家族成员聚集发病可能系共同暴露所致。

尸检可见高致病性人禽流感病毒性肺炎有严重肺损伤伴弥漫性肺泡损害，包括肺泡腔充满纤维蛋白性渗出物和红细胞、透明膜形成、血管充血、肺间质淋巴细胞浸润和反应性成纤维细胞增生。

【临床表现】

潜伏期1～7天，大多数在2～4天。主要症状为发热，体温大多持续在39℃以上，可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛和全身不适。部分患者可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。

重症患者可高热不退，病情发展迅速，几乎所有患者都有明显的肺炎表现，可出现急性肺损伤、ARDS、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、多脏器衰竭、休克及瑞氏（Reye）综合征等多种并发症。可继发细菌感染，发生脓毒症。

【实验室和其他检查】

血白细胞不高或减少，尤其是淋巴细胞减少；并有血小板减少。病毒抗原及基因检测可检

笔记

测甲型流感病毒核蛋白抗原(NP)或基质蛋白(M1)、禽流感病毒H亚型抗原。还可用RT-PCR法检测禽流感病毒亚型特异性H抗原基因。从患者呼吸道标本中(如鼻咽分泌物、口腔含漱液、气管吸出物或呼吸道上皮细胞)可分离出禽流感病毒。发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗体滴度4倍或以上升高,有助于回顾性诊断。

胸部影像学检查可表现为肺内片状影。重症患者肺内病变进展迅速,呈大片状磨玻璃影或肺实变影,病变后期为双肺弥漫性实变影,可合并胸腔积液。

【治疗】

凡疑诊或确诊H5N1感染的患者都要住院隔离,进行临床观察和抗病毒治疗。除了对症治疗以外,尽早口服奥司他韦,成人75mg,每天2次,连续5天,年龄超过1岁的儿童按照体重调整每日剂量,分2次口服;在治疗严重感染时,可以考虑适当加大的剂量,治疗7~10天。

四、肺真菌病

肺真菌病是最常见的深部真菌病。近年来由于广谱抗生素、糖皮质激素、细胞毒药物及免疫抑制剂的广泛使用,器官移植的开展,以及免疫缺陷病如艾滋病的增多等,肺真菌病有增多的趋势。

真菌多在土壤中生长,孢子飞扬于空气中,被吸入到肺部可引起肺真菌病(外源性)。有些真菌为寄生菌,当机体免疫力下降时可引起感染。体内其他部位真菌感染亦可经淋巴或血液到肺部,为继发性肺真菌病。

病理改变有过敏、化脓性炎症或形成慢性肉芽肿。X线影像表现无特征性,可为支气管肺炎、大叶性肺炎、单发或多发结节,乃至肿块状阴影和空洞。由于肺真菌病临床表现无特异性,诊断时必须综合考虑宿主因素、临床特征、微生物学检查和组织病理学资料,病理学诊断仍是肺真菌病的金标准。

(一)肺念珠菌病

肺念珠菌病(pulmonary candidiasis)又称支气管肺念珠菌病(broncho-pulmonary candidiasis),是由白念珠菌或其他念珠菌所引起的急性、亚急性或慢性下呼吸道真菌病。念珠菌有黏附黏膜组织的特性,其中白念珠菌对组织的黏附力尤强,故其致病力较其他念珠菌更强。念珠菌被吞噬后,在巨噬细胞内仍可长出芽管,穿破细胞膜并损伤巨噬细胞。念珠菌尚可产生致病性强的水溶性毒素,引起休克。近年非白念珠菌(如热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等)感染有升高的趋势,可能与抗真菌药广泛应用有关。

肺念珠菌病临床可分为两种类型,亦是病程发展中的两个阶段。

1. 支气管炎型 表现为阵发性刺激性咳嗽,咳多量似白泡沫塑料状稀痰,偶带血丝,随病情进展,痰稠如糨糊状。憋喘、气短,尤以夜间为甚。乏力、盗汗,多无发热。X线影像仅示两肺中下野纹理增粗。

2. 肺炎型 表现为畏寒、高热,咳白色泡沫黏痰,有酵臭味,痰或呈胶冻状,有时咯血,临床酷似急性细菌性肺炎。胸部X线检查显示双下肺纹理增多,有纤维条索影,伴散在的大小不等、形状不一的结节状阴影,呈支气管肺炎表现;或融合的均匀大片浸润,自肺门向周边扩展,可形成空洞。多为双肺或多肺叶病变,但肺尖较少受累。偶可并发胸膜炎。

诊断肺念珠菌病,要求合格的痰或支气管分泌物标本2次显微镜检酵母假菌丝或菌丝阳性以及真菌培养有念珠菌生长且两次培养为同一菌种(血行播散者除外)。另外,血清1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G试验)连续2次阳性。但确诊仍需组织病理学的依据。

轻症患者在消除诱因后,病情常能逐渐好转,病情严重者则应及时应用抗真菌药物。氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑均有效果。氟康唑每日200mg,首剂加倍,病情重者可用400mg/d,甚或更高剂量,6~12mg/(kg·d)。两性霉素B亦可用于重症病例,0.5~1.0mg/(kg·d),但毒性

笔记

反应较大。棘白菌素类抗真菌药如卡泊芬净、米卡芬净等对念珠菌也有效。临床上应根据患者的状态和真菌药敏结果选用。

（二）肺曲霉病

肺曲霉病（pulmonary aspergillosis）可由多种曲霉引起，烟曲霉为主要致病原。该霉常定植在上呼吸道，患者免疫力的高低对临床曲霉病的类型有明显的影响，如免疫力正常，可发生变应性支气管肺曲霉病和曲霉相关的过敏性肺炎，免疫力极度低下时，可致侵袭性肺曲霉病。曲霉属广泛存在于自然界，空气中到处有其孢子，在秋冬及阴雨季节，储藏的谷草发热霉变时更多。吸入曲霉孢子不一定致病，如大量吸入可能引起急性气管-支气管炎或肺炎。曲霉的内毒素使组织坏死，病灶可为浸润性、实变、空洞、支气管炎或粟粒状弥漫性病变。

肺曲霉病的确诊有赖于组织培养（病变器官活检标本）及组织病理学检查，镜检可见锐角分支分隔无色素沉着的菌丝，直径约 2～4μm；无菌组织或体液培养有曲霉属生长。如呼吸道标本（痰液、支气管肺泡灌洗液和支气管毛刷）镜检真菌成分显示为霉或培养阳性，或肺、脑、鼻窦 CT 或 X 线检查有特征性改变，患者为免疫抑制宿主应怀疑曲霉病。免疫抑制宿主侵袭性肺曲霉病其支气管肺泡灌洗液涂片、培养和（或）抗原测定有很好的特异性和阳性预测值。用曲霉浸出液作抗原皮试，变应性患者有速发型反应，表明有 IgE 抗体存在；对曲霉过敏者血清 IgE 可明显升高。血、尿、脑脊液及肺泡灌洗液曲霉半乳甘露聚糖测定（GM 试验）和 PCR 测定血中曲霉 DNA 对本病诊断亦有帮助，动态观察其变化对诊断更有价值。

临床上肺曲霉病可分五种类型：

1. **侵袭性肺曲霉病**（invasive pulmonary aspergillosis）　是最常见的类型，肺组织破坏严重，治疗困难，病死率高。侵袭性肺曲霉病多为局限性肉芽肿或广泛化脓性肺炎，伴脓肿形成。病灶呈急性凝固性坏死，伴坏死性血管炎、血栓及霉栓，甚至累及胸膜。症状以干咳、胸痛常见，部分患者有咯血，病变广泛时出现气急和呼吸困难，甚至呼吸衰竭。影像学特征性表现为 X 线胸片示以胸膜为基底的多发的楔形、结节、肿块阴影或空洞；有些患者典型的胸部 CT 表现早期为晕轮征（halo sign），即肺结节影（水肿或出血）周围环绕有低密度影（缺血），后期为新月体征（crescent sign）。部分患者可有中枢神经系统感染，出现中枢神经系统的症状和体征。

2. **气管支气管曲霉病**（tracheobronchial aspergillosis）　病变主要局限于大气道，支气管镜检查可见气道壁假膜、溃疡、结节等。常见症状为频繁咳嗽、胸痛、发热和咯血。本病需经支气管镜确诊。

3. **慢性坏死性肺曲霉病**（chronic necrotizing pulmonary aspergillosis，CNPA）　亦称半侵袭性（semi-invasive）肺曲霉病，曲霉直接侵袭肺实质，是一种亚急性或非血管侵袭性病变。患者表现为肺部空洞性病变，长期呼吸道症状和血清抗曲霉属抗体阳性。未治疗患者 1 年生存率仅 50%。

4. **曲霉肿**（aspergilloma）　又称曲菌球，常继发于支气管囊肿、支气管扩张、肺脓肿和肺结核空洞。系曲霉在慢性肺部疾病原有的空腔内繁殖、蓄积，与纤维蛋白、黏液及细胞碎屑凝聚成曲霉肿。曲霉肿一般不侵犯组织，但可发展成侵袭性肺曲霉病。可有刺激性咳嗽，常反复咯血，甚至发生威胁生命的大咯血。因为曲霉肿和支气管多不相通，故痰量不多，痰中亦难以发现曲霉。X 线胸片或 CT 片显示在原有的慢性空洞内有一团球影，可随体位改变而在空腔内移动。

5. **变应性支气管肺曲霉病**（allergic bronchopulmonary aspergillosis，ABPA）　多由烟曲霉引起的气道高反应性疾病。对曲霉过敏者吸入大量孢子后，阻塞小支气管，引起短暂的肺不张和喘息的发作，亦可引起肺部反复游走性浸润。患者喘息、畏寒、发热、乏力、刺激性咳嗽、咳棕黄色脓痰，偶带血。痰中有大量嗜酸粒细胞及曲霉丝，烟曲霉培养阳性。哮喘发作为其突出的临床表现，一般解痉平喘药难以奏效。外周血嗜酸粒细胞增多，血清 IgE>1000IU/ml，曲霉速发性皮肤反应阳性，血清烟曲霉 IgG 抗体阳性，血清曲霉特异性 IgE 阳性。胸片或 CT 显示中央性支气

笔记

管扩张(肺野内侧2/3的支气管)和一过性肺浸润,表现为上叶一过性实变或不张,磨玻璃阴影伴马赛克征,黏液嵌塞,可发生于双侧。

侵袭性肺曲霉病、气管支气管曲霉病和慢性坏死性肺曲霉病的治疗首选伏立康唑,首日剂量6mg/kg,随后4mg/kg,每12小时1次;病情好转后可转为口服,200mg每12小时1次。疗程至少6~12周。以往两性霉素B被视为治疗真菌的金标准,由于新的抗真菌药的出现,目前已不作为首选,但其具有价廉、疗效好的优点。首次宜从小剂量开始,每日0.1mg/kg溶于5%葡萄糖溶液中缓慢避光静滴,逐日增加5~10mg,尽快尽可能给予最大耐受剂量(1~1.5mg/(kg·d)),然后维持治疗。目前对疗程、总剂量还没有统一的意见,可根据患者病情的程度、对治疗的反应、基础疾病或免疫状态个体化给予。滴液中加适量肝素有助于防止血栓性静脉炎。主要不良反应为畏寒、发热、心慌、腰痛及肝肾功能损害等。但用药过程中出现中度肾功能损害并非停药的指征。两性霉素B脂质复合体,其肾毒性较小,主要适合已有肾功能损害或用两性霉素B后出现肾毒性的患者,剂量5mg/(kg·d)。还可选用卡泊芬净和米卡芬净等棘白菌素类药物。

曲霉肿的治疗主要预防威胁生命的大咯血,如条件许可应行手术治疗。支气管动脉栓塞可用于大咯血的治疗。支气管内和脓腔内注入抗真菌药或口服伊曲康唑可能有效。

急性ABPA的治疗首选糖皮质激素,开始可用泼尼松0.5mg/(kg·d),2周后改为隔日1次。慢性ABPA糖皮质激素剂量7.5~10mg/d。疗程根据情况决定,一般需3个月或更长。抗真菌治疗可选用伊曲康唑,200mg/d,口服,疗程大于16周。伏立康唑和泊沙康唑也有效。可酌情使用β_2-受体激动剂或吸入糖皮质激素。

(三)肺隐球菌病

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis)由吸入环境中的新生隐球菌引起。多发于免疫抑制宿主,如艾滋病患者;约20%发生在免疫功能正常的健康人。

新生隐球菌属于酵母菌,广泛存在于自然界。酵母细胞直径4~6μm,根据荚膜多糖的抗原性,可分成A、B、C、D四个血清型,不同血清型所致感染呈现一定的地域性差异,我国以A型居多。感染途径为呼吸道吸入,新生隐球菌随气溶胶吸入肺部后可被中性粒细胞、自然杀伤细胞和肺泡巨噬细胞清除。如吸入菌量大,超过机体的防御功能可发病,在肺组织内形成肉芽肿结节或肿块,可为单个或多个,直径约1~8cm,多数在胸膜下,常误诊为肺结核或肺癌。镜下可见肉芽肿内有隐球菌和巨噬细胞。有时巨噬细胞排列在病灶周围甚似结核结节。

临床症状轻重不一,可毫无症状。轻者可有发热,干咳,偶有少量咯血,乏力,体重减轻。重症患者有气急和低氧血症。影像学特征为胸膜下结节或团块,单发或多发,边缘光整,常有空洞形成,洞壁比较光滑,早期也可表现结节或团块影中低密度区,也可表现为肺炎样阴影。

诊断需要组织学和微生物学证据,如经皮肺活检。合并脑膜炎者脑脊液墨汁染色涂片镜检发现隐球菌有助于诊断。血清、脑脊液、肺泡灌洗液和胸腔积液的隐球菌抗原检测对诊断也有帮助。

治疗上可选用氟康唑、伊曲康唑或两性霉素B。对免疫功能正常的无症状者,可临床观察随访或口服氟康唑200~400mg/d,疗程3~6个月;有症状的患者疗程6~12个月,重症患者尤其是合并隐球菌脑膜炎者可联合两种抗真菌药物治疗,如两性霉素B联合5-氟胞嘧啶治疗。

(四)肺孢子菌肺炎

肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia,PCP)是机会性感染疾病。肺孢子菌(pneumocystis,PC)是在哺乳动物和人的呼吸道发现的单细胞真菌属,以往称为卡氏肺囊虫(pneumocystis carinii,PC),上世纪80年代基因组序列分析结果显示其应归属于真菌。2002年重新命名为伊氏肺孢子菌(pneumocystis jiroveci)。

笔记

PC有3种结构形态,即滋养体、包囊和子孢子(囊内体)。PC可寄生于多种动物,如鼠、犬、

猫、兔、羊、猪、马、猴等体内，也可寄生于健康人体。它广泛分布于自然界，如土壤、水等。PC的不同株型存在宿主特异性，伊氏肺孢子菌是感染人类特异的病原体，其包囊壁薄、圆形，大小5～8μm。PCP是免疫功能低下患者最常见、最严重的机会性感染疾病。

PCP的感染途径为空气传播和体内潜伏状态肺孢子菌的激活。在肺内繁殖并逐渐充满整个肺泡腔，并引起肺泡上皮细胞空泡化，脱落。肺间质充血水肿、肺泡间隔增宽。间质中淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润，亦可见中性粒细胞和嗜酸粒细胞。

PCP潜伏期一般为2周，而艾滋病患者潜伏期约4周左右。发病无性别和季节差异。在不同个体及疾病的不同病程，PCP临床表现差异甚大。

1. 流行型或经典型　主要见于早产儿、营养不良儿，年龄多在2～6个月之间，可在育婴机构内流行。起病常隐匿，进展缓慢。初期大多有拒睡、食欲下降、腹泻、低热，体重减轻，逐渐出现干咳、气急，并呈进行性加重，发生呼吸困难、鼻翼扇动和发绀。有时可发生脾大。病程一般持续3～8周，如不及时治疗，可死于呼吸衰竭，病死率为20%～50%。

2. 散发型或现代型　多见于免疫缺陷者，偶见于健康者。化疗或器官移植患者并发PCP时病情进展迅速，而艾滋病患者并发PCP时的进展较缓慢。初期表现有食欲不振、体重减轻。继而出现干咳、发热、发绀、呼吸困难，很快发生呼吸窘迫，未及时发现和治疗的患者其病死率高达70%～100%。

PCP患者常表现症状和体征分离现象，即症状虽重，体征常缺如。少数患者可有数次复发，尤其在艾滋病患者中更为常见。

外周血白细胞升高，部分患者减少，嗜酸粒细胞增加，淋巴细胞绝对值减少。动脉血气示低氧血症和呼吸性碱中毒。乳酸脱氢酶明显升高。肺功能潮气量、肺总量和弥散量降低。

胸部X线检查早期典型改变为弥漫性肺泡和间质浸润性阴影，表现为双侧肺门周围弥漫性渗出，呈网状和小结节状影，然后迅速进展成双侧肺门的蝶状影，呈肺实变，可见支气管充气征。

病原学检查可用痰或诱导痰标本，经支气管镜刷检、肺活检和肺泡灌洗，经皮肺穿刺和开胸肺活检等标本染色观察包囊壁、子孢子。

除了对症治疗和基础病治疗之外，主要是病原治疗。首选复方磺胺甲噁唑（TMP-SMZ），TMP 15～20mg/(kg·d)或SMZ 75～100mg/(kg·d)，分3～4次口服或静脉滴注，疗程2～3周；如对TMP-SMZ耐药或不耐受，也可选用氨苯砜、克林霉素+伯氨喹、甲氧苄啶+氨苯砜、阿托伐醌等。棘白菌素类抗真菌药如卡泊芬净等对PCP也有良好的疗效。此外，糖皮质激素可抑制PCP的炎症反应，降低病死率，对于$PaO_2 \leq 70mmHg$者，应尽早使用泼尼松40mg，每日2次口服，连续5天，随后40mg/d，连续5天，然后20mg/d直至停用。临床对高危人群可预防性化学治疗。

第四节　肺　脓　肿

肺脓肿（lung abscess）是肺组织坏死形成的脓腔。临床特征为高热、咳嗽和咳大量脓臭痰。胸部X线影像显示有一个或多发的含气液平的空洞，如有多个直径小于2cm的空洞则称为坏死性肺炎。病原体可为化脓性细菌、真菌和寄生虫等。病理改变早期为肺组织的化脓性炎症，继而发生坏死、液化，最后形成脓腔。本病男多于女。自抗生素广泛使用以来，发病率已明显降低。

【病因和发病机制】

病原体常为上呼吸道、口腔的定植菌，包括需氧、厌氧和兼性厌氧菌。90%肺脓肿患者合并有厌氧菌感染，毒力较强的厌氧菌如具核梭杆菌（*F. nucleatum*）和坏死梭杆菌（*F. necrophorum*）等在部分患者可单独致病。常见的其他病原体包括金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌等。大肠埃希菌和流感嗜血杆菌也可引起坏死性肺炎。星形奴卡菌、卫

笔记

氏并殖吸虫、军团菌、曲霉和隐球菌等也可以引起肺脓肿。

根据感染途径,肺脓肿可分为以下类型。

(一)吸入性肺脓肿

病原体经口、鼻、咽腔吸入致病。正常情况下,吸入物经气道黏液-纤毛运载系统、咳嗽反射和肺巨噬细胞可迅速清除。但当有意识障碍如在麻醉、醉酒、药物过量、癫痫、脑血管意外时,或由于受寒、极度疲劳等诱因,全身免疫力与气道防御清除功能降低,吸入的病原菌可致病。此外,还可由于鼻窦炎、牙槽脓肿等脓性分泌物被吸入致病。脓肿常为单发,其部位与支气管解剖和体位有关。由于右主支气管较陡直,且管径较粗大,吸入物易进入右肺。仰卧位时,好发于上叶后段或下叶背段;坐位时好发于下叶后基底段;右侧卧位时,则好发于右上叶前段或后段。病原体多为厌氧菌。

(二)继发性肺脓肿

某些细菌性肺炎,如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌肺炎等,以及支气管扩张、支气管囊肿、支气管肺癌、肺结核空洞等继发感染可导致继发性肺脓肿。支气管异物阻塞,也是导致肺脓肿特别是小儿肺脓肿的重要因素。肺部邻近器官化脓性病变,如膈下脓肿、肾周围脓肿、脊柱脓肿或食管穿孔等波及到肺也可引起肺脓肿。阿米巴肝脓肿好发于右肝顶部,易穿破膈肌至右肺下叶,形成阿米巴肺脓肿。

(三)血源性肺脓肿

因皮肤外伤感染、疖、痈、中耳炎或骨髓炎等所致的脓毒症,菌栓经血行播散到肺,引起小血管栓塞、炎症和坏死而形成肺脓肿。静脉吸毒者如有右心细菌性心内膜炎,三尖瓣赘生物脱落阻塞肺小血管形成肺脓肿,常为两肺外野的多发性脓肿。致病菌以金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及链球菌为常见。

【病理】

感染物阻塞细支气管,小血管炎性栓塞,致病菌繁殖引起肺组织化脓性炎症、坏死,形成肺脓肿,继而坏死组织液化破溃到支气管,脓液部分排出,形成有气液平的脓腔,空洞壁表面常见残留坏死组织。病变有向周围扩展的倾向,甚至超越叶间裂波及邻接的肺段。若脓肿靠近胸膜,可发生局限性纤维蛋白性胸膜炎,发生胸膜粘连;如为张力性脓肿,破溃到胸膜腔,则可形成脓胸、脓气胸或支气管胸膜瘘。肺脓肿可完全吸收或仅剩少量纤维瘢痕。

如急性肺脓肿治疗不彻底,或支气管引流不畅,导致大量坏死组织残留脓腔,炎症迁延3个月以上则称为慢性肺脓肿。脓腔壁成纤维细胞增生,肉芽组织使脓腔壁增厚,并可累及周围细支气管,致其变形或扩张。

【临床表现】

(一)症状

吸入性肺脓肿患者多有齿、口、咽喉的感染灶,或手术、醉酒、劳累、受凉和脑血管病等病史。急性起病,畏寒、高热,体温达39~40℃,伴有咳嗽、咳黏液痰或黏液脓性痰。炎症累及壁层胸膜可引起胸痛,且与呼吸有关。病变范围大时可出现气促。此外还有精神不振、全身乏力、食欲减退等全身中毒症状。如感染不能及时控制,可于发病的10~14天突然咳出大量脓臭痰及坏死组织,每日可达300~500ml,静置后可分成3层。约有1/3患者有不同程度的咯血,偶有中、大量咯血而突然窒息致死。一般在咳出大量脓痰后,体温明显下降,全身毒性症状随之减轻,数周内一般情况逐渐恢复正常。肺脓肿破溃到胸膜腔,可出现突发性胸痛、气急,出现脓气胸。部分患者缓慢发病,仅有一般的呼吸道感染症状。

血源性肺脓肿多先有原发病灶引起的畏寒、高热等全身脓毒症的表现。经数日或数周后才出现咳嗽、咳痰,痰量不多,极少咯血。

笔记

慢性肺脓肿患者常有咳嗽、咳脓痰、反复发热和咯血,持续数周到数月。可有贫血、消瘦等

慢性中毒症状。

（二）体征

肺部体征与肺脓肿的大小和部位有关。初起时肺部可无阳性体征，或患侧可闻及湿啰音；病变继续发展，可出现肺实变体征，可闻及支气管呼吸音；肺脓腔增大时，可出现空瓮音；病变累及胸膜可闻及胸膜摩擦音或呈现胸腔积液体征。血源性肺脓肿大多无阳性体征。慢性肺脓肿常有杵状指（趾）。

【实验室和其他检查】

急性肺脓肿血白细胞总数达（20～30）×10^9/L，中性粒细胞在90%以上，核左移明显，常有毒性颗粒。慢性患者的血白细胞可稍升高或正常，红细胞和血红蛋白减少。

（一）细菌学检查

痰涂片革兰染色，痰、胸腔积液和血培养包括需氧和厌氧培养，以及抗生素敏感试验，有助于确定病原体和选择有效的抗生素。尤其是胸腔积液和血培养阳性时对病原体的诊断价值更大。

（二）X线检查

早期的炎症X线检查表现为大片浓密模糊的浸润阴影，边缘不清，或为团片状浓密阴影，分布在一个或数个肺段。在肺组织坏死、肺脓肿形成后，脓液经支气管排出，脓腔出现圆形透亮区及气液平面，其四周被浓密的炎症浸润所环绕。脓腔内壁光整或略有不规则。经脓液引流和抗生素治疗后，肺脓肿周围炎症先吸收，逐渐缩小至脓腔消失，最后仅残留纤维条索阴影。慢性肺脓肿脓腔壁增厚，内壁不规则，有时呈多房性，周围有纤维组织增生及邻近胸膜增厚，肺叶收缩，纵隔可向患侧移位。并发脓胸时，患侧胸部呈大片浓密阴影。若伴发气胸可见气液平面。侧位X线检查可明确肺脓肿的部位及范围大小。

血源性肺脓肿，病灶分布在一侧或两侧，呈散在局限炎症，或边缘整齐的球形病灶，中央有小脓腔和气液平面。炎症吸收后，亦可能有局灶性纤维化或小气囊后遗阴影。

CT能更准确地定位及区别肺脓肿和有气液平的局限性脓胸，发现体积较小的脓肿和葡萄球菌肺炎引起的肺气囊，并有助于体位引流和外科手术治疗。

（三）纤维支气管镜检查

有助于明确病因和病原学诊断，并可用于治疗。如有气道内异物，可取出异物使气道引流通畅。疑为肿瘤阻塞，则可取病理标本。还可取痰液标本行需氧和厌氧菌培养。可经纤维支气管镜插入导管，尽量接近或进入脓腔，吸引脓液、冲洗支气管及注入抗生素，以提高疗效与缩短病程。

【诊断和鉴别诊断】

对有口腔手术、昏迷呕吐或异物吸入后，突发畏寒、高热、咳嗽和咳大量脓臭痰等病史的患者，其血白细胞总数及中性粒细胞显著增高，X线胸片示浓密的炎性阴影中有空腔、气液平面，做出急性肺脓肿的诊断并不困难。有皮肤创伤感染、疖、痈等化脓性病灶，或静脉吸毒者患心内膜炎，出现发热不退、咳嗽、咳痰等症状，X线胸片示两肺多发性肺脓肿，可诊断为血源性肺脓肿。痰、血培养，包括厌氧菌培养以及抗生素敏感试验，对确定病因诊断和抗生素的选用有重要价值。肺脓肿应与下列疾病相鉴别。

（一）细菌性肺炎

早期肺脓肿与细菌性肺炎的症状和X线胸片表现很相似。常见的肺炎链球菌肺炎多伴有口唇疱疹、铁锈色痰而无大量脓臭痰，X线胸片示肺叶或肺段实变或呈片状淡薄炎症病变，边缘模糊不清，没有空洞形成。当肺炎用抗生素治疗后高热不退，咳嗽、咳痰加剧并咳出大量脓痰时应考虑肺脓肿。

（二）肺结核纤维空洞继发感染

肺结核起病缓慢，病程长，有长期咳嗽、午后低热、乏力、盗汗，食欲减退或反复咯血。X线

笔记

胸片显示空洞壁较厚,一般无气液平面,空洞周围炎性病变较少,常伴有条索、斑点及结节状病灶,或肺内其他部位的播散灶,痰中可找到结核分枝杆菌。当合并肺部感染时,可出现急性感染症状和咳大量脓臭痰,且由于化脓性细菌大量繁殖,痰中难以找到结核杆菌,此时要详细询问病史。如一时不能鉴别,可按急性肺脓肿治疗,控制急性感染后,胸片可显示纤维空洞及周围多形性的结核病变,痰结核分枝杆菌检查可转阳性。

(三) 支气管肺癌

支气管肺癌阻塞支气管常引起远端肺化脓性感染,但形成肺脓肿的病程相对较长,因有一个逐渐阻塞的过程,毒性症状多不明显,脓痰量亦较少。阻塞性感染由于支气管引流不畅,抗生素效果不佳。因此对40岁以上出现肺同一部位反复感染,且抗生素疗效差的患者,要考虑支气管肺癌引起阻塞性肺炎的可能,可送痰液找癌细胞和纤维支气管镜检查,以明确诊断。肺鳞癌也可发生坏死液化,形成空洞,但一般无毒性或急性感染症状,X线胸片示空洞壁较厚,多呈偏心空洞,残留的肿瘤组织使内壁凹凸不平,空洞周围亦少炎症浸润,肺门淋巴结可有肿大,故不难与肺脓肿区分。

(四) 肺囊肿继发感染

肺囊肿继发感染时,囊肿内可见气液平面,周围炎症反应轻,无明显中毒症状和脓性痰。如有以往的X线胸片作对照,更容易鉴别。

【治疗】

(一) 抗生素治疗

吸入性肺脓肿多合并厌氧菌感染,一般均对青霉素敏感,仅脆弱拟杆菌对青霉素不敏感,但对林可霉素、克林霉素和甲硝唑敏感。可根据病情严重程度决定青霉素剂量,轻度者120万~240万U/d,病情严重者可用1000万U/d分次静脉滴注,以提高坏死组织中的药物浓度。体温一般在治疗3~10天内降至正常,然后可改为肌注。如青霉素疗效不佳,可用克林霉素0.6~1.8g/d,或甲硝唑0.4g,每日3次口服或静脉滴注。也可选用其他抗生素如碳青霉烯类和β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂。

血源性肺脓肿多为葡萄球菌和链球菌感染,可选用耐β-内酰胺酶的青霉素或头孢菌素。MRSA感染应选用万古霉素或替考拉宁或利奈唑胺。

如为阿米巴原虫感染,则用甲硝唑治疗。如为革兰阴性杆菌,则可选用第二代或第三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物,可联用氨基糖苷类抗生素。

抗生素疗程6~8周,或直至X线胸片示脓腔和炎症消失,仅有少量的残留纤维化。

(二) 脓液引流

是提高疗效的有效措施。痰黏稠不易咳出者可用祛痰药或雾化吸入生理盐水、祛痰药或支气管舒张剂以利痰液引流。身体状况较好者可采取体位引流排痰,引流的体位应使脓肿处于最高位,每日2~3次,每次10~15分钟。经纤维支气管镜冲洗及吸引也非常有效。

(三) 手术治疗

适应证为:①肺脓肿病程超过3个月,经内科治疗脓腔不缩小,或脓腔过大(5cm以上)估计不易闭合者;②大咯血经内科治疗无效或危及生命;③伴有支气管胸膜瘘或脓胸经抽吸、引流和冲洗疗效不佳者;④支气管阻塞限制了气道引流,如肺癌。对病情重不能耐受手术者,可经胸壁插入导管到脓腔进行引流。术前应评价患者一般情况和肺功能。

【预防】

要重视口腔、上呼吸道慢性感染病灶的治疗。口腔和胸腹手术前应注意保持口腔清洁,手术中注意清除口腔和上呼吸道血块和分泌物,鼓励患者咳嗽,及时取出呼吸道异物,保持呼吸道引流通畅。昏迷患者更要注意口腔清洁。

笔记

(谢灿茂)

第七章 肺 结 核

肺结核(pulmonary tuberculosis)在本世纪仍然是严重危害人类健康的主要传染病,是全球关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点控制的主要疾病之一。

自20世纪80年代以来,在结核病疫情很低的发达国家或原结核病疫情较严重的发展中国家,结核病疫情均出现明显回升并呈现全球性恶化的趋势。世界卫生组织(WHO)于1993年宣布结核病处于“全球紧急状态”,动员和要求各国政府大力加强结核病的控制工作以遏制这次结核病危机,同时将积极推行全程督导短程化学治疗策略(directly observed treatment short-course, DOTS)作为国家结核病规划的核心内容。1995～2010年间,各国采用DOTS的结核病患者为5500万,其中4400万结核病患者已治愈,约700万结核病患者免于死亡。当前结核病疫情虽出现缓慢的下降,但由于耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的增多,人类免疫缺陷病毒和结核分枝杆菌的双重感染(HIV/TB)和移民及流动人口中结核病难以控制,结核病仍然是危害人类健康的公共卫生问题。

【流行病学】

(一) 全球疫情

全球有三分之一的人(约20亿)曾受到结核分枝杆菌的感染。结核病的流行状况与经济水平大致相关,结核病的高流行与国民生产总值(GDP)的低水平相对应。WHO估算2010年全球约有850万～920万新增病例,约120万～150万人死于结核病,结核病在传染病死亡中占第二位。全球MDR-TB病例约44万。2010年全球登记报告570万新增病例,约占估计新增病例的65%,其中印度和中国占全球病例的40%,非洲占24%。印度、中国、俄罗斯、南非、秘鲁等22个国家集中了全球80%的结核病例,被WHO列为结核病高负担、高危险性国家。无疑这些国家结核病的控制将对全球的结核病形势产生重要影响。

(二) 我国疫情

据2010年我国第五次结核病流行病学抽样调查估计:结核病年发病例100万,发病率78/10万;全国现有活动性肺结核患者499万,患病率459/10万;涂阳肺结核患者72万,患病率66/10万;菌阳肺结核患者129万,患病率119/10万;结核病年死亡人数5.4万,死亡率4.1/10万;TB/HIV双重感染患者约2万;每年新发MDR-TB约10万人。通过加强结核病防治工作和落实现代结核病控制措施,近十余年来我国的结核病疫情呈下降趋势,与2000年比较,涂阳肺结核患病率和结核病死亡率下降幅度分别达60.9%和52.8%,年递降率分别达9%和8.3%。由于我国原结核病疫情比较严重,各地区差异大,西部地区肺结核患病率明显高于全国平均水平。结核病防控工作任重而道远,必须坚持不懈地加强结核病防控工作。

【结核分枝杆菌】

结核病的病原菌为结核分枝杆菌复合群,包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌。人肺结核的致病菌90%以上为结核分枝杆菌。典型的结核分枝杆菌是细长、稍弯曲、两端圆形的杆菌,痰标本中的结核分枝杆菌可呈现为T、V、Y字型以及丝状、球状、棒状等多种形态。结核分枝杆菌抗酸染色呈红色,可抵抗盐酸酒精的脱色作用,故称抗酸杆菌。结核分枝杆菌对干燥、冷、酸、碱等抵抗力强。在干燥的环境中可存活数月或数年。在室内阴暗潮湿处,结核分枝杆菌能数月不死。结核分枝杆菌对紫外线比较敏感,太阳光直射下痰中结核分枝杆菌经2～7小时可被杀死,实验室或病房常用紫外线灯消毒,10W紫外线灯距照射物0.5～1m,照射30分钟具有明显杀菌作用。

笔记

结核分枝杆菌的增代时间为14～20小时,培养时间一般为2～8周。结核分枝杆菌菌体成分复杂,主要是类脂质、蛋白质和多糖类。类脂质占总量的50%～60%,其中的蜡质约占50%,与结核病的组织坏死、干酪液化、空洞发生以及结核变态反应有关。菌体蛋白质以结合形式存在,是结核菌素的主要成分,诱发皮肤变态反应。多糖类与血清反应等免疫应答有关。

【结核病在人群中的传播】

结核病在人群中的传染源主要是结核病患者,即痰直接涂片阳性者,主要通过咳嗽、喷嚏、大笑、大声谈话等方式把含有结核分枝杆菌的微滴排到空气中而传播。飞沫传播是肺结核最重要的传播途径,经消化道和皮肤等其他途径传播现已罕见。传染性的大小除取决于患者排出结核分枝杆菌量的多少外、空间含结核分枝杆菌微滴的密度及通风情况、接触的密切程度和时间长短以及个体免疫力的状况有关。通风换气,减少空间微滴的密度是减少肺结核传播的有效措施。当然,减少空间微滴数量最根本的方法是治愈结核病患者。影响机体对结核分枝杆菌自然抵抗力的因素除遗传因素外,还包括生活贫困、居住拥挤、营养不良等社会因素。婴幼儿细胞免疫系统不完善,老年人、HIV感染者、免疫抑制剂使用者、慢性疾病患者等免疫力低下,都是结核病的易感人群。

【结核病在人体的发生与发展】

（一）原发感染

首次吸入含结核分枝杆菌的气溶胶后,是否感染取决于结核分枝杆菌的毒力和肺泡内巨噬细胞固有的吞噬杀菌能力。结核分枝杆菌的类脂质等成分能抵抗溶酶体酶类的破坏作用,如果结核分枝杆菌能够存活下来,并在肺泡巨噬细胞内外生长繁殖,这部分肺组织即出现炎性病变,称为原发病灶。原发病灶中的结核分枝杆菌沿着肺内引流淋巴管到达肺门淋巴结,引起淋巴结肿大。原发病灶和肿大的气管支气管淋巴结合称为原发综合征。原发病灶继续扩大,可直接或经血流播散到邻近组织器官,发生结核病。

当结核分枝杆菌首次侵入人体开始繁殖时,人体通过细胞介导的免疫系统对结核分枝杆菌产生特异性免疫,使原发病灶、肺门淋巴结和播散到全身各器官的结核分枝杆菌停止繁殖,原发病灶炎症迅速吸收或留下少量钙化灶,肿大的肺门淋巴结逐渐缩小、纤维化或钙化,播散到全身各器官的结核分枝杆菌大部分被消灭,这就是原发感染最常见的良性过程。但仍然有少量结核分枝杆菌没有被消灭,长期处于休眠期,成为继发性结核病的来源之一。肺结核的发生发展过程见图2-7-1。

（二）结核病免疫和迟发性变态反应

结核病主要的免疫保护机制是细胞免疫,体液免疫对控制结核分枝杆菌感染的作用不重要。人体受结核分枝杆菌感染后,首先是巨噬细胞作出反应,肺泡中的巨噬细胞大量分泌白细胞介素(简称白介素)-1、白介素-6和肿瘤坏死因子(TNF)-α等细胞因子,使淋巴细胞和单核细胞聚集到结核分枝杆菌入侵部位,逐渐形成结核肉芽肿,限制结核分枝杆菌扩散并杀灭结核分枝杆菌。T淋巴细胞具有独特作用,其与巨噬细胞相互作用和协调,对完善免疫保护作用非常重要。T淋巴细胞有识别特异性抗原的受体,$CD4^+$ T细胞促进免疫反应,在淋巴因子作用下分化为第一类和第二类辅助性T细胞(Th1和Th2)。细胞免疫保护作用以Th1为主,Th1促进巨噬细胞的功能和免疫保护力。白介素-12可诱导Th1的免疫作用,刺激T细胞分化为Th1,增加γ-干扰素的分泌,激活巨噬细胞抑制或杀灭结核分枝杆菌的能力。结核病免疫保护机制十分复杂,一些确切机制尚需进一步研究。

1890年Koch观察到,将结核分枝杆菌皮下注射到未感染的豚鼠,10～14日后局部皮肤红肿、溃烂,形成深的溃疡,不愈合,最后豚鼠因结核分枝杆菌播散到全身而死亡。而对3～6周前受少量结核分枝杆菌感染和结核菌素皮肤试验阳转的动物,给予同等剂量的结核分枝杆

笔记

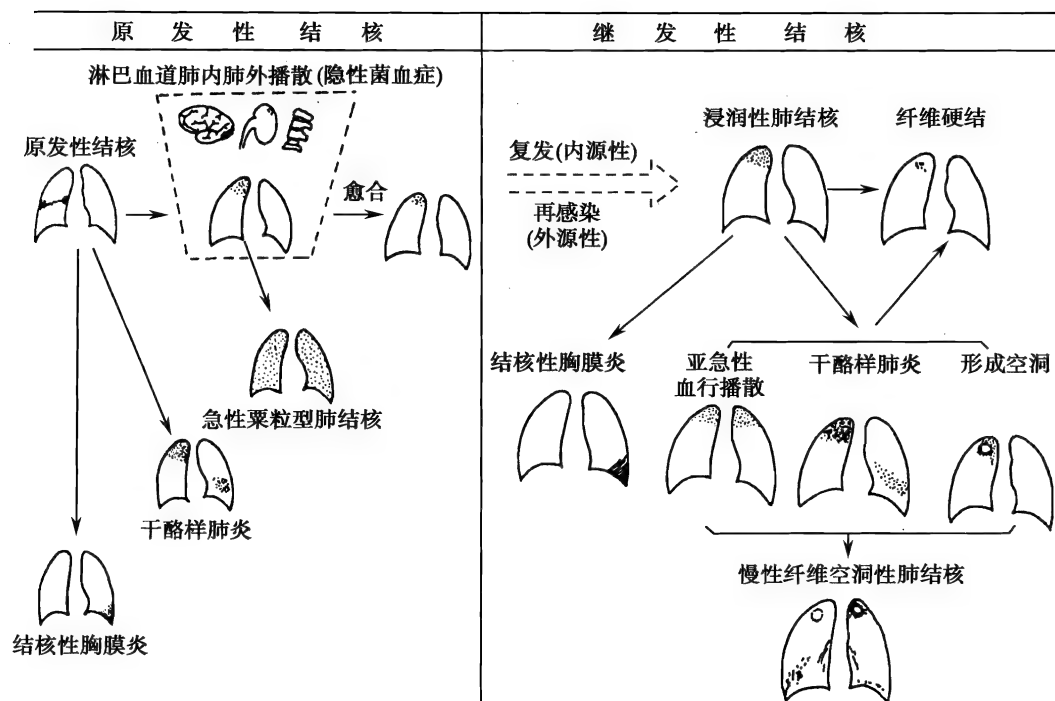


图 2-7-1 肺结核病自然过程示意图

菌皮下注射,2～3 日后局部出现红肿,形成表浅溃烂,继之较快愈合,无淋巴结肿大,无播散和死亡。这种机体对结核分枝杆菌再感染和初感染所表现出不同反应的现象称为 Koch 现象。较快的局部红肿和表浅溃烂是由结核菌素诱导的迟发性变态反应的表现;结核分枝杆菌无播散,引流淋巴结无肿大以及溃疡较快愈合是免疫力的反映。免疫力与迟发性变态反应之间关系相当复杂,尚不十分清楚,大致认为两者既有相似的方面,又有独立的一面,变态反应不等于免疫力。

(三) 继发性结核

继发性结核病与原发性结核病有明显的差异,继发性结核病有明显的临床症状,容易出现空洞和排菌,有传染性,所以,继发性结核病具有重要的临床和流行病学意义,是防治工作的重点。继发性肺结核的发病有两种类型,一种类型发病慢,临床症状少而轻,多发生在肺尖或锁骨下,痰涂片检查阴性,一般预后良好;另一种类型发病较快,几周前肺部检查还是正常,发现时已出现广泛的病变、空洞和播散,痰涂片检查阳性。这类患者多发生在青春期女性、营养不良、抵抗力弱的群体以及免疫功能受损的患者。

继发性结核病的发病,目前认为有两种方式:原发性结核感染时期遗留下来的潜在病灶中的结核分枝杆菌重新活动而发生的结核病,此为内源性复发;据统计约 10% 的结核分枝杆菌感染者,在一生的某个时期发生继发性结核病。另一种方式是由于受到结核分枝杆菌的再感染而发病,称为外源性重染。两种不同发病方式主要取决于当地的结核病流行病学特点与严重程度。

【病理学】

(一) 基本病理变化

结核病的基本病理变化是炎性渗出、增生和干酪样坏死。结核病的病理过程特点是破坏与修复常同时进行,故上述三种病理变化多同时存在,也可以某一种变化为主,而且可相互转化。渗出为主的病变主要出现在结核性炎症初期阶段或病变恶化复发时,可表现为局部中性粒细胞浸润,继之由巨噬细胞及淋巴细胞取代。增生为主的病变表现为典型的结核结节,直径约为

笔记

0.1mm，数个融合后肉眼能见到，由淋巴细胞、上皮样细胞、朗汉斯细胞以及成纤维细胞组成。结核结节的中间可出现干酪样坏死。大量上皮样细胞互相聚集融合形成多核巨细胞称为朗汉斯巨细胞。增生为主的病变发生在机体抵抗力较强、病变恢复阶段。干酪样坏死为主的病变多发生在结核分枝杆菌毒力强、感染菌量多、机体超敏反应增强、抵抗力低下的情况。干酪坏死病变镜检为红染、无结构的颗粒状物，含脂质多，肉眼观察呈淡黄色，状似奶酪，故称干酪样坏死。

（二）病理变化转归

抗结核化学治疗问世前，结核病的病理转归特点为吸收愈合十分缓慢、多反复恶化和播散。采用化学治疗后，早期渗出性病变可完全吸收消失或仅留下少许纤维条索。一些增生病变或较小的干酪样病变在化学治疗下也可吸收缩小逐渐纤维化，或纤维组织增生将病变包围，形成散在的小硬结灶。未经化学治疗的干酪样坏死病变常发生液化或形成空洞，含有大量结核分枝杆菌的液化物可经支气管播散到对侧肺或同侧肺其他部位引起新病灶。经化疗后干酪样病变中的大量结核分枝杆菌被杀死，病变逐渐吸收缩小或形成钙化。

【临床表现】

肺结核的临床表现不尽相同，但有共同之处。

（一）症状

1. 呼吸系统症状 咳嗽、咳痰两周以上或痰中带血是肺结核的常见可疑症状。咳嗽较轻，干咳或少量黏液痰。有空洞形成时，痰量增多，若合并其他细菌感染，痰可呈脓性。若合并支气管结核，表现为刺激性咳嗽。约1/3的患者有咯血，多数患者为少量咯血，少数为大咯血。结核病灶累及胸膜时可表现胸痛，为胸膜性胸痛。随呼吸运动和咳嗽加重。呼吸困难多见于干酪样肺炎和大量胸腔积液患者。

2. 全身症状 发热为最常见症状，多为长期午后潮热，即下午或傍晚开始升高，翌晨降至正常。部分患者有倦怠乏力、盗汗、食欲减退和体重减轻等。育龄女性患者可以有月经不调。

（二）体征

多寡不一，取决于病变性质和范围。病变范围较小时，可以没有任何体征；渗出性病变范围较大或干酪样坏死时，则可以有肺实变体征，如触觉语颤增强、叩诊浊音、听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。较大的空洞性病变听诊也可以闻及支气管呼吸音。当有较大范围的纤维条索形成时，气管向患侧移位，患侧胸廓塌陷、叩诊浊音、听诊呼吸音减弱并可闻及湿啰音。结核性胸膜炎时有胸腔积液体征：气管向健侧移位，患侧胸廓望诊饱满、触觉语颤减弱、叩诊实音、听诊呼吸音消失。支气管结核可有局限性哮鸣音。

少数患者可以有类似风湿热样表现，称为结核性风湿症。多见于青少年女性。常累及四肢大关节。在受累关节附近可见结节性红斑或环形红斑，间歇出现。

【肺结核诊断】

（一）诊断方法

1. 病史和症状体征

（1）症状体征情况：明确症状的发展过程对结核病诊断有参考意义。体征对肺结核的诊断意义有限。

（2）诊断治疗过程：确定患者是新发现还是已发现病例。记录首次诊断情况特别是痰排菌情况、用药品种、用药量和时间、坚持规律用药情况等，这对将来确定治疗方案有重要价值。如果是复发患者，治疗史对判断耐药情况有参考意义。

（3）肺结核接触史：主要是家庭内接触史，对邻居、同事、宿舍等有无肺结核患者也应了解。记录接触患者的病情、排菌情况、治疗方案和用药规律情况、接触时间、接触密切程度等。

笔记

2. 影像学诊断 胸部X线检查是诊断肺结核的常规首选方法。计算机X线摄影（CR）和

数字X线摄影(DR)等新技术广泛应用于临床,可增加层次感和清晰度。胸部X线检查可以发现早期轻微的结核病变,确定病变范围、部位、形态、密度、与周围组织的关系、病变阴影的伴随影像;判断病变性质、有无活动性、有无空洞、空洞大小和洞壁特点等。肺结核病影像特点是病变多发生在上叶的尖后段、下叶的背段和后基底段,呈多态性,即浸润、增殖、干酪、纤维钙化病变可同时存在,密度不均匀、边缘较清楚和病变变化较慢,易形成空洞和播散病灶。诊断最常用的摄影方法是正、侧位胸片,常能将心影、肺门、血管、纵隔等遮掩的病变以及中叶和舌叶的病变显示清晰。

CT能提高分辨率,对病变细微特征进行评价,减少重叠影像,易发现隐匿的胸部和气管、支气管内病变,早期发现肺内粟粒阴影和减少微小病变的漏诊;能清晰显示各型肺结核病变特点和性质,与支气管关系,有无空洞以及进展恶化和吸收好转的变化;能准确显示纵隔淋巴结有无肿大。常用于对肺结核的诊断以及与其他胸部疾病的鉴别诊断,也可用于引导穿刺、引流和介入性治疗等。

3. 痰结核分枝杆菌检查 是确诊肺结核病的主要方法,也是制订化疗方案和考核治疗效果的主要依据。每一个有肺结核可疑症状或肺部有异常阴影的患者都必须查痰。

(1) 痰标本的收集:肺结核患者的排菌具有间断性和不均匀性的特点,所以要多次查痰。通常初诊患者至少要送3份痰标本,包括清晨痰、夜间痰和即时痰,复诊患者每次送两份痰标本。无痰患者可采用痰诱导技术获取痰标本。

(2) 痰涂片检查:是简单、快速、易行和可靠的方法,但欠敏感。每毫升痰中至少含5000～10 000个细菌时可呈阳性结果。除常采用的齐-尼氏(Ziehl-Neelsen)染色法外,目前WHO推荐使用LED荧光显微镜检测抗酸杆菌,具有省时、方便的优点,适用于痰检数量较大的实验室。痰涂片检查阳性只能说明痰中含有抗酸杆菌,不能区分是结核分枝杆菌还是非结核性分枝杆菌,由于非结核性分枝杆菌致病的机会非常少,故痰中检出抗酸杆菌对诊断肺结核有极重要的意义。

(3) 培养法:结核分枝杆菌培养为痰结核分枝杆菌检查提供准确可靠的结果,灵敏度高于涂片法,常作为结核病诊断的"金标准"。同时也为药物敏感性测定和菌种鉴定提供菌株。沿用的改良罗氏法(Lowenstein-Jensen)结核分枝杆菌培养费时较长,一般为2～8周。近期采用液体培养基和测定细菌代谢产物的BACTEC-TB 960法,10日可获得结果并提高10%分离率。

(4) 药物敏感性测定:主要是初治失败、复发以及其他复治患者应进行药物敏感性测定,为临床耐药病例的诊断、制订合理的化疗方案以及流行病学监测提供依据。WHO把比例法作为药物敏感性测定的"金标准"。由于采用BACTEC-TB 960法以及显微镜观察药物敏感法和噬菌体生物扩增法等新生物技术,使药物敏感性测定时间明显缩短,准确性提高。

(5) 其他检测技术:如PCR、核酸探针检测特异性DNA片段、色谱技术检测结核硬脂酸和分枝菌酸等菌体特异成分以及采用免疫学方法检测特异性抗原和抗体、基因芯片法等,使结核病快速诊断取得一些进展,但这些方法仍在研究阶段,尚需改进和完善。

4. 纤维支气管镜检查 纤维支气管镜检查常应用于支气管结核和淋巴结支气管瘘的诊断,支气管结核表现为黏膜充血、溃疡、糜烂、组织增生、形成瘢痕和支气管狭窄,可以在病灶部位钳取活体组织进行病理学检查和结核分枝杆菌培养。对于肺内结核病灶,可以采集分泌物或冲洗液标本做病原体检查,也可以经支气管肺活检获取标本检查。

5. 结核菌素试验 结核菌素试验广泛应用于检出结核分枝杆菌的感染,而非检出结核病。结核菌素试验对儿童、少年和青年的结核病诊断有参考意义。由于许多国家和地区广泛推行卡介苗接种,结核菌素试验阳性不能区分是结核分枝杆菌的自然感染还是卡介苗接种的免疫反应。因此,在卡介苗普遍接种的地区,结核菌素试验使结核分枝杆菌感染的检出受到

笔记

很大限制。目前 WHO 推荐使用的结核菌素为纯蛋白衍化物(purified protein derivative,PPD)和 PPD-RT23。

结核分枝杆菌感染后需 4～8 周才建立充分的变态反应,在此之前,结核菌素试验可呈阴性;营养不良、HIV 感染、麻疹、水痘、癌症、严重的细菌感染包括重症结核病如粟粒性结核病和结核性脑膜炎等,结核菌素试验结果则多为阴性和弱阳性。

6. γ-干扰素释放试验(interferon-gamma release assays,IGRAs) 通过特异性抗原 ESAT-6 和 GFP-10 与全血细胞共同孵育,然后检测 γ-干扰素水平或采用酶联免疫斑点试验(ELISPOT)测量计数分泌 γ-干扰素的特异性 T 淋巴细胞,可以区分结核分枝杆菌自然感染与卡介苗接种和大部分非结核分枝杆菌感染,因此诊断结核感染的特异性明显高于 PPD 试验,但由于成本较高等原因,目前多用于研究评价工作,尚未广泛推行。

(二) 肺结核的诊断程序

1. 可疑症状患者的筛选 大约 86% 活动性肺结核患者和 95% 痰涂片阳性肺结核患者有可疑症状。主要可疑症状为:咳嗽、咳痰持续 2 周以上和咯血,其次是午后低热、乏力、盗汗、月经不调或闭经,有肺结核接触史或肺外结核。上述情况应考虑到肺结核病的可能性,要进行痰抗酸杆菌和胸部 X 线检查。

2. 是否为肺结核 凡 X 线检查肺部发现有异常阴影者,必须通过系统检查确定病变性质是结核性或其他性质。如一时难以确定,可经 2 周左右观察后复查,大部分炎症病变会有所变化,肺结核则变化不大。

3. 有无活动性 如果诊断为肺结核,应进一步明确有无活动性,因为结核活动性病变必须给予治疗。活动性病变在胸片上通常表现为边缘模糊不清的斑片状阴影,可有中心溶解和空洞,或出现播散病灶。胸片表现为钙化、硬结或纤维化,痰检查不排菌,无任何症状,为无活动性肺结核。

4. 是否排菌 确定活动性后还要明确是否排菌,是确定传染源的唯一方法。

5. 是否耐药 通过药物敏感性试验确定是否耐药。

6. 明确初、复治 病史询问明确初、复治患者,两者治疗方案迥然不同。

肺结核患者发现诊断流程见图 2-7-2。

(三) 结核病分类标准

我国实施的结核病分类标准(WS196-2001)突出了对痰结核分枝杆菌检查和化疗史的描述,取消按活动性程度及转归分期的分类,使分类法更符合现代结核病控制的概念和实用性。

1. 结核病分类和诊断要点

(1) 原发型肺结核:含原发综合征及胸内淋巴结结核。多见于少年儿童,无症状或症状轻微,多有结核病家庭接触史,结核菌素试验多为强阳性,X 线胸片表现为哑铃型阴影,即原发病灶、引流淋巴管炎和肿大的肺门淋巴结,形成典型的原发综合征。原发病灶一般吸收较快,可不留任何痕迹。若 X 线胸片只有肺门淋巴结肿大,则诊断为胸内淋巴结结核。肺门淋巴结结核可呈团块状、边缘清晰和密度高的肿瘤型或边缘不清、伴有炎性浸润的炎症型。

(2) 血行播散型肺结核:含急性血行播散型肺结核(急性粟粒型肺结核)及亚急性、慢性血行播散型肺结核。急性粟粒型肺结核多见于婴幼儿和青少年,特别是营养不良、患传染病和长期应用免疫抑制剂导致抵抗力明显下降的小儿,多同时伴有原发型肺结核。成人也可发生急性粟粒型肺结核,起病急,持续高热,中毒症状严重。身浅表淋巴结肿大,肝和脾大,有时可发现皮肤淡红色粟粒疹,可出现颈项强直等脑膜刺激征,眼底检查约三分之一的患者可发现脉络膜结核结节。X 线胸片和 CT 检查开始为肺纹理重,在症状出现两周左右可发现由肺尖至肺底呈大小、密度和分布三均匀的粟粒状结节阴影,结节直径 2mm 左右。亚急性、慢性血行播散型肺结核起病较缓,症状较轻,X 线胸片呈双上、中肺野为主的大小不等、密度不同和分布不均的粟粒状

笔记

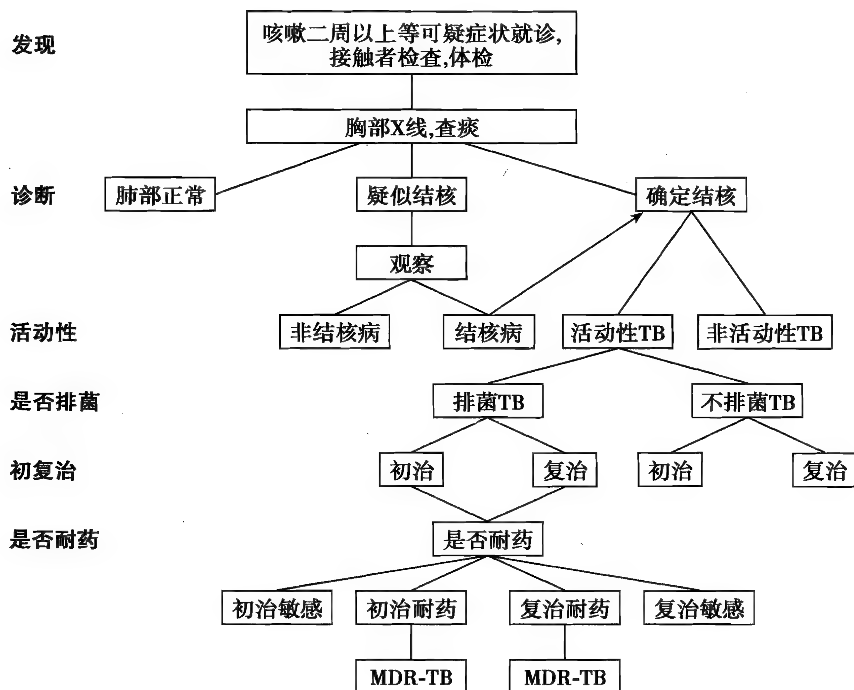


图 2-7-2 肺结核患者发现诊断流程

或结节状阴影,新鲜渗出与陈旧硬结和钙化病灶共存。

(3)继发型肺结核:继发型肺结核含浸润性肺结核、纤维空洞性肺结核和干酪样肺炎等。临床特点如下:

①浸润性肺结核:浸润渗出性结核病变和纤维干酪增殖病变多发生在肺尖和锁骨下,影像学检查表现为小片状或斑点状阴影,可融合和形成空洞。渗出性病变易吸收,而纤维干酪增殖病变吸收很慢,可长期无改变。

②空洞性肺结核:空洞形态不一,多由干酪渗出病变溶解形成洞壁不明显的、多个空腔的虫蚀样空洞;伴有周围浸润病变的新鲜的薄壁空洞,当引流支气管壁出现炎症半堵塞时,因活瓣形成,而出现壁薄的、可迅速扩大和缩小的张力性空洞以及肺结核球干酪样坏死物质排出后形成的干酪溶解性空洞。空洞性肺结核多有支气管播散病变,临床症状较多,发热,咳嗽,咳痰和咯血等。空洞性肺结核患者痰中经常排菌。应用有效的化学治疗后,出现空洞不闭合,但长期多次查痰阴性,空洞壁由纤维组织或上皮细胞覆盖,诊断为"净化空洞"。但有些患者空洞还残留一些干酪组织,长期多次查痰阴性,临床上诊断为"开放菌阴综合征",仍须随访。

③结核球:多由干酪样病变吸收和周边纤维膜包裹或干酪空洞阻塞性愈合而形成。结核球内有钙化灶或液化坏死形成空洞,同时 80% 以上的结核球有卫星灶,可作为诊断和鉴别诊断的参考。直径在 2 ~4cm 之间,多小于 3cm。

④干酪性肺炎:多发生在机体免疫力和体质衰弱,又受到大量结核分枝杆菌感染的患者,或有淋巴结支气管瘘,淋巴结中的大量干酪样物质经支气管进入肺内而发生。大叶性干酪性肺炎 X 线影像呈大叶性密度均匀磨玻璃状阴影,逐渐出现溶解区,呈虫蚀样空洞,可出现播散病灶,痰中能查出结核分枝杆菌。小叶性干酪性肺炎的症状和体征都比大叶性干酪性肺炎轻,X 线影像呈小叶斑片播散病灶,多发生在双肺中下部。

⑤纤维空洞性肺结核:纤维空洞性肺结核的特点是病程长,反复进展恶化,肺组织破坏重,肺功能严重受损,双侧或单侧出现纤维厚壁空洞和广泛的纤维增生,造成肺门抬高和肺纹理呈垂柳样,患侧肺组织收缩,纵隔向患侧移位,常见胸膜粘连和代偿性肺气肿。结核分枝杆菌长期检查阳性且常耐药。在结核病控制和临床上均为老大难问题,关键在最初治疗中给予合理化学

笔记

治疗，以预防纤维空洞性肺结核的发生。

（4）结核性胸膜炎：含结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎、结核性脓胸（见本篇第十二章）。

（5）其他肺外结核：按部位和脏器命名，如骨关节结核、肾结核、肠结核等。

（6）菌阴肺结核：菌阴肺结核为三次痰涂片及一次培养阴性的肺结核，其诊断标准为：①典型肺结核临床症状和胸部X线表现；②抗结核治疗有效；③临床可排除其他非结核性肺部疾患；④PPD（5IU）强阳性，血清抗结核抗体阳性；⑤痰结核菌PCR和探针检测呈阳性；⑥肺外组织病理证实结核病变；⑦支气管肺泡灌洗（BAL）液中检出抗酸分枝杆菌；⑧支气管或肺部组织病理证实结核病变。具备①～⑥中3项或⑦～⑧中任何1项可确诊。

2. 痰菌检查记录格式 以涂（+），涂（-），培（+），培（-）表示。当患者无痰或未查痰时，则注明（无痰）或（未查）。

3. 治疗状况记录

（1）初治：有下列情况之一者谓初治：①尚未开始抗结核治疗的患者；②正进行标准化疗方案用药而未满疗程的患者；③不规则化疗未满1个月的患者。

（2）复治：有下列情况之一者为复治：①初治失败的患者；②规则用药满疗程后痰菌又复阳的患者；③不规则化疗超过1个月的患者；④慢性排菌患者。

（四）肺结核的记录方式

按结核病分类、病变部位、范围、痰菌情况、化疗史程序书写。如：原发型肺结核右中涂（-），初治。继发型肺结核双上涂（+），复治。血行播散型肺结核可注明（急性）或（慢性）；继发型肺结核可注明（浸润性）、（纤维空洞性）等。并发症（如自发性气胸、肺不张等）、并存病（如矽肺、糖尿病等）、手术（如肺切除术后、胸廓成形术后等）可在化疗史后按并发症、并存病、手术等顺序书写。

【鉴别诊断】

（一）肺炎

主要与继发型肺结核鉴别。各种肺炎因病原体不同而临床特点各异，但大都起病急，伴有发热，咳嗽、咳痰明显，血白细胞和中性粒细胞增高。胸片表现密度较淡且较均匀的片状或斑片状阴影，抗菌治疗后体温迅速下降，1～2周左右阴影有明显吸收。

（二）慢性阻塞性肺疾病

多表现为慢性咳嗽、咳痰，少有咯血。冬季多发，急性加重期可以有发热。肺功能检查为阻塞性通气功能障碍。胸部影像学检查有助于鉴别诊断。

（三）支气管扩张

慢性反复咳嗽、咳痰，多有大量脓痰，常反复咯血。轻者X线胸片无异常或仅见肺纹理增粗，典型者可见卷发样改变，CT特别是高分辨CT能发现支气管腔扩大，可确诊。

（四）肺癌

肺癌多有长期吸烟史，表现为刺激性咳嗽，痰中带血，胸痛和消瘦等症状。胸部X线或CT表现肺癌肿块常呈分叶状，有毛刺、切迹。癌组织坏死液化后，可以形成偏心厚壁空洞。多次痰脱落细胞和结核分枝杆菌检查和病灶活体组织检查是鉴别的重要方法。

（五）肺脓肿

多有高热，咳大量脓臭痰。胸片表现为带有液平面的空洞伴周围浓密的炎性阴影。血白细胞和中性粒细胞增高。

（六）纵隔和肺门疾病

原发型肺结核应与纵隔和肺门疾病相鉴别。小儿胸腺在婴幼儿时期多见，胸内甲状腺多发生于右上纵隔，淋巴系统肿瘤多位于中纵隔，多见于青年人，症状多，结核菌素试验可呈阴性或

笔记

弱阳性。皮样囊肿和畸胎瘤多呈边缘清晰的囊状阴影,多发生于前纵隔。

(七)其他疾病

肺结核常有不同类型的发热,需与伤寒、败血症、白血病等发热性疾病鉴别。伤寒有高热、白细胞计数减少及肝脾大等临床表现,易与急性血行播散型肺结核混淆。但伤寒常呈稽留热,有相对缓脉,皮肤玫瑰疹,血、尿、便的培养检查和肥达试验可以确诊。败血症起病急,寒战及弛张热型,白细胞及中性粒细胞增多,常有近期感染史,血培养可发现致病菌。急性血行播散型肺结核有发热、肝脾大,偶见类白血病反应或单核细胞异常增多,需与白血病鉴别。后者多有明显出血倾向,骨髓涂片及动态X线胸片随访有助于诊断。

【结核病的化学治疗】

(一)化学治疗的原则

肺结核化学治疗的原则是早期、规律、全程、适量、联合。整个治疗方案分强化和巩固两个阶段。

(二)化学治疗的主要作用

1. 杀菌作用 迅速地杀死病灶中大量繁殖的结核分枝杆菌,使患者由传染性转为非传染性,减轻组织破坏,缩短治疗时间,可早日恢复工作,临床上表现为痰菌迅速阴转。

2. 防止耐药菌产生 防止获得性耐药变异菌的出现是保证治疗成功的重要措施,耐药变异菌的发生不仅会造成治疗失败和复发,而且会造成耐药菌的传播。

3. 灭菌 彻底杀灭结核病变中半静止或代谢缓慢的结核分枝杆菌是化学治疗的最终目的,使完成规定疗程治疗后无复发或复发率很低。

(三)化学治疗的生物学机制

1. 药物对不同代谢状态和不同部位的结核分枝杆菌群的作用 结核分枝杆菌根据其代谢状态分为A、B、C、D 4个菌群。A菌群:快速繁殖,大量的A菌群多位于巨噬细胞外和肺空洞干酪液化部分,占结核分枝杆菌群的绝大部分。由于细菌数量大,易产生耐药变异菌。B菌群:处于半静止状态,多位于巨噬细胞内酸性环境中和空洞壁坏死组织中。C菌群:处于半静止状态,可有突然间歇性短暂的生长繁殖,许多生物学特点尚不十分清楚。D菌群:处于休眠状态,不繁殖,数量很少。抗结核药物对不同菌群的作用各异。抗结核药物对A菌群作用强弱依次为异烟肼>链霉素>利福平>乙胺丁醇;对B菌群依次为吡嗪酰胺>利福平>异烟肼;对C菌群依次为利福平>异烟肼。随着药物治疗作用的发挥和病变变化,各菌群之间也互相变化。通常大多数抗结核药物可以作用于A菌群,异烟肼和利福平具有早期杀菌作用,即在治疗的48小时内迅速杀菌,使菌群数量明显减少,传染性减少或消失,痰菌阴转。这显然对防止获得性耐药的产生有重要作用。B和C菌群由于处于半静止状态,抗结核药物的作用相对较差,有"顽固菌"之称。杀灭B和C菌群可以防止复发。抗结核药物对D菌群无作用。

2. 耐药性 耐药性是基因突变引起的药物对突变菌的效力降低。治疗过程中如单用一种敏感药,菌群中大量敏感菌被杀死,但少量的自然耐药变异菌仍存活并不断繁殖,最后逐渐完全替代敏感菌而成为优势菌群。结核病变中结核菌群数量愈大,则存在的自然耐药变异菌也愈多。现代化学治疗多采用联合用药,通过交叉杀菌作用防止耐药性产生。联合用药后中断治疗或不规律用药仍可产生耐药性。其产生机制是各种药物开始早期杀菌作用速度的差异,某些菌群只有一种药物起灭菌作用,而在菌群再生长期间和菌群延缓生长期药物抑菌浓度存在差异所造成的结果。因此,强调在联合用药的条件下,也不能中断治疗,短程疗法最好应用全程督导化疗。

3. 间歇化学治疗 间歇化学治疗的主要理论基础是结核分枝杆菌的延缓生长期。结核分枝杆菌接触不同的抗结核药物后产生不同时间的延缓生长期。如接触异烟肼和利福平24小时后分别可有6~9日和2~3日的延缓生长期。药物使结核分枝杆菌产生延缓生长期,就有间歇用药的可能性,而氨硫脲没有延缓生长期,就不适于间歇应用。

笔记

4. 顿服 抗结核药物血中高峰浓度的杀菌作用要优于经常性维持较低药物浓度水平的情况。每日剂量一次顿服要比一日2次或3次分服所产生的高峰血浓度高3倍左右。临床研究已经证实顿服的效果优于分次口服。

（四）常用抗结核病药物

1. 异烟肼(isoniazid,INH,H) 异烟肼是单一抗结核药物中杀菌力,特别是早期杀菌力最强者。INH对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均具有杀菌作用。最低抑菌浓度为0.025~0.05μg/ml。口服后迅速吸收,血中药物浓度可达最低抑菌浓度的20~100余倍。脑脊液中药物浓度也很高。用药后经乙酰化而灭活,乙酰化的速度决定于遗传因素。成人剂量每日300mg,顿服;儿童为每日5~10mg/kg,最大剂量每日不超过300mg。结核性脑膜炎和血行播散型肺结核的用药剂量可加大,儿童20~30mg/kg,成人10~20mg/kg。偶可发生药物性肝炎,肝功能异常者慎用,需注意观察。如果发生周围神经炎可服用维生素B_6(吡哆醇)。

2. 利福平(rifampicin,RFP,R) 最低抑菌浓度为0.06~0.25μg/ml,对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均有快速杀菌作用,特别是对C菌群有独特的杀菌作用。INH与RFP联用可显著缩短疗程。口服1~2小时后达血高峰浓度,半衰期为3~8小时,有效血浓度可持续6~12小时,药量加大持续时间更长。口服后药物集中在肝脏,主要经胆汁排泄,胆汁药物浓度可达200μg/ml。未经变化的药物可再经肠吸收,形成肠肝循环,能保持较长时间的高峰血浓度,故推荐早晨空腹或早饭前半小时服用。利福平及其代谢物为橘红色,服后大小便、眼泪等为橘红色。成人剂量为每日8~10mg/kg,体重在50kg及以下者为450mg,50kg以上者为600mg,顿服。儿童每日10~20mg/kg。间歇用药为600~900mg,每周2次或3次。用药后如出现一过性转氨酶上升可继续用药,加保肝治疗观察,如出现黄疸应立即停药。流感样症状、皮肤综合征、血小板减少多在间歇疗法出现。妊娠3个月以内者忌用,超过3个月者要慎用。其他常用利福霉素类药物有利福喷丁(rifapentine,RFT),该药血清峰浓度(C_{max})和半衰期分别为10~30μg/ml和12~15小时。RFT的最低抑菌浓度为0.015~0.06μg/ml,比RFP低很多。上述特点说明RFT适于间歇使用。使用剂量为450~600mg,每周2次。RFT与RFP之间完全交叉耐药。

3. 吡嗪酰胺(pyrazinamide,PZA,Z) 吡嗪酰胺具有独特的杀菌作用,主要是杀灭巨噬细胞内酸性环境中的B菌群。在6个月标准短程化疗中,PZA与INH和RFP联合用药是三个不可缺的重要药物。对于新发现初治涂阳患者PZA仅在头两个月使用,因为使用2个月的效果与使用4个月和6个月的效果相似。成人用药为1.5g/d,每周3次用药为1.5~2.0g/d,儿童每日为30~40mg/kg。常见不良反应为高尿酸血症、肝损害、食欲不振、关节痛和恶心。

4. 乙胺丁醇(ethambutol,EMB,E) 乙胺丁醇对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度为0.95~7.5μg/ml,口服易吸收,成人剂量为0.75~1.0g/d,每周3次用药为1.0~1.25g/d。不良反应为视神经炎,应在治疗前测定视力与视野,治疗中密切观察,提醒患者发现视力异常应及时就医。鉴于儿童无症状判断能力,故不用。

5. 链霉素(streptomycin,SM,S) 链霉素对巨噬细胞外碱性环境中的结核分枝杆菌有杀菌作用。肌内注射,每日量为0.75g,每周5次;间歇用药每次为0.75~1.0g,每周2~3次。不良反应主要为耳毒性、前庭功能损害和肾毒性等,严格掌握使用剂量,儿童、老人、孕妇、听力障碍和肾功能不良等要慎用或不用。

6. 抗结核药品固定剂量复合制剂的应用 抗结核药品固定剂量复合制剂(fixed-dose combination,FDC)由多种抗结核药品按照一定的剂量比例合理组成,由于FDC能够有效防止患者漏服某一药品,而且每次服药片数明显减少,对提高患者治疗依从性,充分发挥联合用药的优势具有重要意义,成为预防耐药结核病发生的重要手段。目前FDC的主要使用对象为初治活动性肺结核患者。复治肺结核患者、结核性胸膜炎及其他肺外结核也可以用FDC组成治疗方案。常用抗结核药物的用法、用量及主要不良反应见表2-7-1。

笔记

表 2-7-1 常用抗结核药物成人剂量和主要不良反应

药 名	缩写	每日剂量(g)	间歇疗法一日量(g)	主要不良反应
异烟肼	H,INH	0.3	0.3~0.6	周围神经炎,偶有肝功能损害
利福平	R,RFP	0.45~0.6*	0.6~0.9	肝功能损害、过敏反应
利福喷汀	RFT		0.45~0.6	肝功能损害、过敏反应
链霉素	S,SM	0.75~1.0△	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
吡嗪酰胺	Z,PZA	1.5~2.0	2~3	肠胃不适、肝功能损害、高尿酸血症、关节痛
乙胺丁醇	E,EMB	0.75~1.0**	1.5~2.0	视神经炎
对氨基水杨酸钠	P,PAS	8~12***	10~12	胃肠不适、过敏反应、肝功能损害
乙硫异烟胺	Eto	0.5~1.0		肝、肾毒性、光敏反应
丙硫异烟胺	Pro	0.5~1.0	0.5~1.0	肠胃不适、肝功能损害
丁胺卡那霉素	Am	0.75~1.0		听力障碍、眩晕、肾功能损害
卡那霉素	K,Km	0.75~1.0	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
卷曲霉素	Cp,CPM	0.75~1.0	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
氧氟沙星	Ofx	0.6~0.8		肝、肾毒性、光敏反应
左氧氟沙星	Lfx	0.6~0.75		肝、肾毒性肝、肾毒性、光敏反应
莫西沙星	Mfx	0.4		
环丝氨酸	Cs	0.5~1.0		惊厥、焦虑
固定复合剂				
卫非特(R120,H80,Z250)	Rifater	4~5 片/顿服		同 H、R、Z
卫非宁(R150,H100)	Rifinah	3 片/顿服		同 H、R

注:* 体重<50kg 用 0.45g,>50kg 用 0.6g;S、Z、Th 用量亦按体重调节;△ 老年人每次用 0.75g;** 前 2 个月 25mg/kg;*** 每日分 2 次服用(其他药物为每日 1 次)

(五)标准化学治疗方案

为充分发挥化学治疗在结核病防治工作中的作用,解决滥用抗结核药物、化疗方案不合理和混乱造成的治疗效果差、费用高、治疗期过短或过长、药物供应和资源浪费等实际问题,在全面考虑到化疗方案的疗效、不良反应、治疗费用、患者接受性和药源供应等条件下,经国内外严格对照研究证实的化疗方案,可供选择作为标准方案。实践证实,执行标准方案符合投入效益原则。

1. 初治活动性肺结核(含涂阳和涂阴)治疗方案

(1)每日用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,顿服,2 个月。②巩固期:异烟肼、利福平,顿服,4 个月。简写为:2HRZE/4HR。

(2)间歇用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,隔日一次或每周 3 次,2 个月。②巩固期:异烟肼、利福平,隔日一次或每周 3 次,4 个月。简写为:$2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$。

笔记

2. 复治涂阳肺结核治疗方案 复治涂阳肺结核患者强烈推荐进行药物敏感性试验,敏感患者按下列方案治疗,耐药者纳入耐药方案治疗。

复治涂阳敏感用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇,每日一次,2 个月。②巩固期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇,每日一次,6~10 个月。巩固期治疗 4 个月时,痰菌未阴转,可继续延长治疗期 6~10 个月。简写为:2HRZSE/6~10HRE。

间歇用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇,隔日一次或每周 3 次,2 个月。②巩固期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇,隔日一次或每周 3 次,6 个月。简写为:$2H_3R_3Z_3S_3E_3/6\sim10H_3R_3E_3$。

上述间歇方案为我国结核病规划所采用,但必须采用全程督导化疗管理,以保证患者不间断地规律用药。

(六)耐多药肺结核

耐药结核病,特别是 MDR-TB(至少耐异烟肼和利福平)和当今出现的广泛耐多药结核病(extensive drug resistant,XDR-TB)(除耐异烟肼和利福平外,还耐二线抗结核药物)对全球结核病控制构成严峻的挑战。制订 MDR-TB 治疗方案的通则是:详细了解患者用药史,该地区常用抗结核药物和耐药流行情况;尽量作药敏试验;严格避免只选用一种新药加到原失败方案;WHO 推荐尽可能采用新一代的氟喹诺酮类药物;不使用交叉耐药的药物;治疗方案至少含 4 种二线的敏感药物;至少包括吡嗪酰胺、氟喹诺酮类、注射用卡那霉素或阿米卡星、乙硫或丙硫异烟肼和 PAS 或环丝胺酸;药物剂量依体重决定;加强期应为 8 个月,总治疗期为 20 个月或更长,以治疗效果决定。监测治疗效果最好以痰培养为准。

MDR-TB 治疗药物的选择见表 2-7-2,第 1 组药为一线抗结核药,依据药敏试验和用药史选择使用。第 2 组药为注射剂,首选为卡那霉素和阿米卡星,两者效果相似并存在百分之百的交叉耐药;如对链霉素和卡那霉素耐药,应选择卷曲霉素。链霉素尽可能不用,毒性大。第 3 组为氟喹诺酮类药,菌株敏感按效果从高到低选择是莫西沙星、左氧氟沙星和氧氟沙星。第 4 组为口服抑菌二线抗结核药,首选为乙硫异烟胺/丙硫异烟胺,该药疗效确定且价廉,应用从小剂量 250mg 开始,3~5 天后加大至足量。PAS 也应考虑为首选,只是价格贵些。环丝氨酸国内使用较少。第 5 组药物的疗效不确定,只有当 1~4 组药物无法制定合理方案时,方可考虑至少选用两种。

表 2-7-2 治疗 MDR-TB 结核药物分组

分组	药物
第一组:一线口服抗结核药物	异烟肼(H);利福平(R);乙胺丁醇(E);吡嗪酰胺(Z);利福布丁(Rfb)[a]
第二组:注射用抗结核药物	卡那霉素(Km);阿米卡星(Am);卷曲霉素(Cm);链霉素(S)
第三组:氟喹诺酮类药物	莫西沙星(Mfx);左氧氟沙星(Lfx);氧氟沙星(Ofx)
第四组:口服抑菌二线抗结核药物	乙硫异烟胺(Eto);丙硫异烟胺(Pto);环丝氨酸(Cs);特立齐酮(Trd);对氨基水杨酸(PAS)
第五组:疗效不确切的抗结核药物(未被 WHO 推荐为 MDR-TB 治疗常规药物)	氯法齐明(Cfz);利奈唑胺(Lzd);阿莫西林/克拉维酸(Amx/Clv);氨硫脲(Th);克拉霉素(Clr);高剂量异烟肼(H)[b]

注:[a] WHO 未把此药包含在基本药物中,但许多地方常规用于蛋白酶抑制的患者;[b] 高剂量异烟肼(H)为 16~20mg/kg

如何设计 MDR-TB 治疗方案:

例 1. 患者在采用初治涂阳方案治愈后两年复发,药物敏感试验发现对 H-R-S 耐药。

答案:8Z-Am(Cm)-Lfx-Pto-PAS(Cs、E)/12Z-Lfx-Pto-PAS(Cs、E)

笔记

例 2. 患者对 H-R-S-E-Km 耐药,对 Cm-Ofx-Pto-Cs-PAS 敏感。

答案:8Z-Cm-Lfx-Pto-PAS(Cs)/12Z-Lfx-Pto-PAS(Cs)

预防耐药结核的发生的最佳策略是加强实施 DOTS 策略,使初治涂阳患者在良好管理下达到高治愈率。另一方面加强对 MDR-TB 的及时发现并给予合理治疗以阻止其传播。

【其他治疗】

(一) 对症治疗

肺结核的一般症状在合理化疗下很快减轻或消失,无需特殊处理。咯血是肺结核的常见症状,一般少量咯血,多以安慰患者、消除紧张、卧床休息为主,可用氨基己酸、氨甲苯酸(止血芳酸)、酚磺乙胺(止血敏)、卡巴克洛(安络血)等药物止血。大咯血时先用垂体后叶素 5～10U 加入 25% 葡萄糖液 40ml 中缓慢静脉注射,一般为 15～20 分钟,然后将垂体后叶素加入 5% 葡萄糖液按 0.1U/(kg·h)速度静脉滴注。垂体后叶素收缩小动脉,使肺循环血量减少而达到较好止血效果。高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭患者和孕妇禁用。对支气管动脉破坏造成的大咯血可采用支气管动脉栓塞法。

(二) 糖皮质激素

糖皮质激素治疗结核病的应用主要是利用其抗炎、抗毒作用。仅用于结核毒性症状严重者。必须确保在有效抗结核药物治疗的情况下使用。使用剂量依病情而定,一般用泼尼松口服每日 20mg,顿服,1～2 周,以后每周递减 5mg,用药时间为 4～8 周。

(三) 肺结核外科手术治疗

当前肺结核外科手术治疗主要的适应证是经合理化学治疗后无效、多重耐药的厚壁空洞、大块干酪灶、结核性脓胸、支气管胸膜瘘和大咯血保守治疗无效者。

【肺结核与相关疾病】

(一) HIV/AIDS

结核病是 HIV/AIDS 最常见的机会感染性疾病,HIV/AIDS 加速了潜伏结核的发展和感染,是增加结核病发病最危险的因素,两者互相产生不利影响,使机体自卫防御能力丧失,病情迅速发展,死亡率极高。

在 HIV/AIDS 死亡病例中,至少有 1/3 病例是由 HIV 与结核分枝杆菌双重感染所致。HIV 与结核分枝杆菌双重感染病例的临床表现是症状和体征多,如体重减轻、长期发热和持续性咳嗽等,全身淋巴结肿大,可有触痛,肺部 X 线影像经常出现肿大的肺门纵隔淋巴结团块,下叶病变多见,胸膜和心包有渗出等,结核菌素试验常为阴性,应多次查痰。治疗过程中常出现药物不良反应。HIV/AIDS 易产生 MDR-TB 和 XDR-TB。

(二) 肝炎

异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均有潜在的肝毒性作用,用药前和用药过程中应定期监测肝功能。严重肝损害的发生率为 1%,但约 20% 患者可出现无症状的轻度转氨酶升高,无需停药,但应注意观察,绝大多数的转氨酶可恢复正常。如有食欲不良、黄疸或肝大应立即停药,直至肝功能恢复正常。在传染性肝炎流行区,确定肝炎的原因比较困难。如肝炎严重,肺结核又必须治疗,可考虑使用 2SHE/10HE 方案。

(三) 糖尿病

糖尿病合并肺结核有逐年增高趋势。两病互相影响,糖尿病对肺结核治疗的不利影响比较显著,肺结核的治疗必须在控制糖尿病的基础上才能奏效。肺结核合并糖尿病的化疗原则与单纯肺结核相同,只是治疗期可适当延长。

(四) 矽肺(硅沉着病)

矽肺患者是并发肺结核的高危人群。Ⅲ期矽肺患者合并肺结核的比例可高达 50% 以上。矽肺合并结核的诊断强调多次查痰,特别是采用培养法。矽肺合并结核的治疗与单纯肺结核的

笔记

治疗相同。

【结核病控制策略与措施】

（一）全程督导化学治疗

全程督导化疗是指肺结核患者在治疗过程中，每次用药都必须在医务人员或经培训的家庭督导员的直接监督下进行，因故未用药时必须采取补救措施以保证按医嘱规律用药。督导化疗可以提高治疗依从性和治愈率，并减少多耐药病例的发生。

（二）病例报告和转诊

按《中华人民共和国传染病防治法》，肺结核属于乙类传染病。各级医疗预防机构要专人负责，做到及时、准确、完整地报告肺结核疫情。同时要做好转诊工作。

（三）病例登记和管理

由于肺结核具有病程较长、易复发和具有传染性等特点，必须要长期随访，掌握患者从发病、治疗到治愈的全过程。通过对确诊肺结核病例的登记达到掌握疫情和便于管理的目的。

（四）卡介苗接种

普遍认为卡介苗接种对预防成年人肺结核的效果很差，但对预防常发生在儿童的结核性脑膜炎和粟粒型结核有较好作用。新生儿进行卡介苗接种后，仍须注意采取与肺结核患者隔离的措施。

（五）预防性化学治疗

主要应用于受结核分枝杆菌感染易发病的高危人群，包括 HIV 感染者、涂阳肺结核患者的密切接触者、未经治疗的肺部硬结纤维病灶（无活动性）、矽肺、糖尿病、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂者、吸毒者、营养不良者、儿童青少年结核菌素试验硬结直径≥15mm 者等。常用异烟肼 300mg/d，顿服 6～9 个月，儿童用量为 4～8mg/kg；或利福平和异烟肼，每日顿服 3 个月；或利福喷汀和异烟肼每周 3 次 3 个月。最近研究发现异烟肼和利福喷汀每周一次用药共 12 次（3 个月），效果与上述方案效果一致，但尚待更多的验证。

（张立兴）

笔记



第八章　原发性支气管肺癌

原发性支气管肺癌(primary bronchogenic carcinoma)简称肺癌(lung cancer),为起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤。肺癌发病率为肿瘤的首位,并由于早期诊断不足致使预后差。目前随着诊断方法进步、新化疗药物以及靶向治疗药物的出现,规范有序的诊断、分期、以及根据肺癌生物学行为进行多学科治疗的进步,生存率有所提高。然而,要想大幅度提高生存率,仍有赖于早期诊断和规范治疗。

【流行病学】

肺癌是严重危害人类健康的疾病,根据世界卫生组织(WHO)2008 年公布的资料显示,肺癌无论是年发病人数(160 万)还是年死亡人数(140 万),均居全球癌症首位。在我国,肺癌已成为癌症死亡的首要病因,过去 30 年登记的肺癌死亡率已增加了 464.8%,且发病率及死亡率还在增长。英国著名肿瘤学家 R. Peto 预言:如果我国不及时控制吸烟和空气污染,到 2025 年我国每年肺癌发病人数将超过 100 万,成为世界第一肺癌大国。

【病因和发病机制】

虽然病因和发病机制尚未明确,但通常认为与下列因素有关。

（一）吸烟

大量研究表明,吸烟是肺癌死亡率进行性增加的首要原因。烟雾中的尼古丁、苯并芘、亚硝胺和少量放射性元素钋等均有致癌作用,尤其易致鳞状上皮细胞癌和未分化小细胞癌。与不吸烟者比较,吸烟者发生肺癌的危险性平均高 9～10 倍,重度吸烟者至少可达 10～25 倍。吸烟量与肺癌之间存在着明显的量-效关系,开始吸烟的年龄越小,吸烟累积量越大,肺癌发病率越高。一支烟的致癌危险性相当于 1～4mrad 的放射线,每天吸 30 支纸烟,相当于 120mrad 的放射线剂量。

被动吸烟或环境吸烟也是肺癌的病因之一。丈夫吸烟的非吸烟妻子中,发生肺癌的危险性为夫妻均不吸烟家庭中妻子的 2 倍,且其危险性随丈夫的吸烟量而升高。令人鼓舞的是戒烟后 2～15 年期间肺癌发生的危险性进行性减少,此后的发病率相当于终生不吸烟者。

（二）职业致癌因子

已被确认的致人类肺癌的职业因素包括石棉、砷、铬、镍、铍、煤焦油、芥子气、三氯甲醚、氯甲甲醚、烟草的加热产物以及铀、镭等放射性物质衰变时产生的氡和氡子气,电离辐射和微波辐射等。这些因素可使肺癌发生危险性增加 3～30 倍。接触石棉者的肺癌、胸膜和腹膜间皮瘤的发病率明显增高,潜伏期可达 20 年或更久。此外,铀暴露和肺癌发生之间也有很密切的关系,特别是小细胞肺癌,吸烟可明显加重这一危险。

（三）空气污染

包括室内小环境和室外大环境污染。室内被动吸烟、燃烧燃料和烹调过程中均可产生致癌物。有资料表明,室内接触煤烟或其不完全燃烧物为肺癌的危险因素,特别是对女性腺癌的影响较大。烹调时加热所释放出的油烟雾也是不可忽视的致癌因素。在重工业城市大气中,存在着 3,4 苯并芘、氧化亚砷、放射性物质、镍、铬化合物、以及不燃的脂肪族碳氢化合物等致癌物质。在污染严重的大城市中,居民每日吸入空气中 PM2.5 含有的苯并芘量可超过 20 支纸烟的含量,并增加纸烟的致癌作用。大气中苯并芘含量每增加 1～6.2μg/m^3,肺癌的死亡率可增加 1%～15%。

（四）电离辐射

大剂量电离辐射可引起肺癌,不同射线产生的效应也不同,如在日本广岛原子弹释放的是

笔记

中子和α射线，长崎则仅有α射线，前者患肺癌的危险性高于后者。美国1978年报告一般人群中电离辐射部分来源于自然界，部分为医疗照射，部分为X线诊断的电离辐射。

（五）饮食与营养

一些研究已表明，较少食用含β胡萝卜素的蔬菜和水果，肺癌发生的危险性升高。血清中β胡萝卜素水平低的人，肺癌发生的危险性也高。流行病学研究也表明，较多地食用含β胡萝卜素的绿色、黄色和桔黄色的蔬菜和水果，可减少肺癌发生的危险性，这一保护作用对于正在吸烟的人或既往吸烟者特别明显。

（六）其他诱发因素

美国癌症学会将结核列为肺癌的发病因素之一。有结核病者患肺癌的危险性是正常人群的10倍。其主要组织学类型是腺癌。此外，病毒感染、真菌毒素（黄曲霉）等，对肺癌的发生可能也起一定作用。

（七）遗传和基因改变

经过长期探索和研究，现在已经逐步认识到肺癌可能是一种外因通过内因发病的疾病。上述的外因可诱发细胞的恶性转化和不可逆的基因改变，包括原癌基因的活化、抑癌基因的失活、自反馈分泌环的活化和细胞凋亡的抑制，从而导致细胞生长的失控。这些基因改变是长时间内多步骤、随机地产生的。许多基因发生癌变的机制还不清楚，但这些改变最终涉及细胞关键性生理功能的失控，包括增生、凋亡、分化、信号传递与运动等。与肺癌关系密切的癌基因主要有*ras*和*myc*基因家族、*c-erbB*-2、*bcl*-2、c-*fos*以及c-*jun*基因等。相关的抑癌基因包括*p*53、*Rb*、*CDKN*2、*FHIT*基因等。与肺癌发生、发展相关的分子改变还包括错配修复基因如*hMSH*2及*hPMS*1的异常、端粒酶的表达。

【病理和分类】

（一）按解剖学部位分类

1. 中央型肺癌 发生在段支气管至主支气管的肺癌称为中央型肺癌，约占3/4，较多见鳞状上皮细胞癌和小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）。

2. 周围型肺癌 发生在段支气管以下的肺癌称为周围型肺癌，约占1/4，多见腺癌。

（二）按组织病理学分类

肺癌的组织病理学分类现分为两大类：

1. 非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）

（1）鳞状上皮细胞癌（简称鳞癌）：包括乳头状型、透明细胞型、小细胞型和基底细胞样型。典型的鳞癌显示细胞角化、角化珠形成和（或）细胞间桥。这些特征依分化程度而不同，在分化好的肿瘤中明显而在分化差的肿瘤中呈局灶性。电镜检查显示胞质内有角蛋白中间丝，癌细胞间有大量桥粒和张力纤维束相连接。以中央型肺癌多见，并有向管腔内生长的倾向，早期常引起支气管狭窄导致肺不张或阻塞性肺炎。癌组织易变性、坏死，形成空洞或癌性肺脓肿。鳞癌最易发生于主要支气管内，发展成息肉或无蒂肿块，阻塞管腔引起阻塞性肺炎。有时也可发展成周围型，倾向于形成中央性坏死和空洞。

（2）腺癌：包括腺泡状腺癌、乳头状腺癌、支气管肺泡癌（或称肺泡细胞癌）、伴黏液产生的实性腺癌及腺癌混合亚型。典型的腺癌呈腺管或乳头状结构，细胞大小比较一致，圆形或椭圆形，胞质丰富，常含有黏液，核大，染色深，常有核仁，核膜比较清楚。混合亚型腺癌是最常见的亚型，占切除肺腺癌的80%，除了组织亚型的混合外，其分化程度和细胞不典型性在不同区域和组织块之间也存在混合。腺癌倾向于管外生长，但也可循泡壁蔓延，常在肺边缘部形成直径2～4cm的肿块。腺癌早期即可侵犯血管、淋巴管，常在原发瘤引起症状前即已转移。肺泡细胞癌，有人认为它是分化好的腺癌之一，发生在细支气管或肺泡壁。显微镜下通常为单一、分化好、带基底核的柱状细胞覆盖着细支气管和肺泡，可被迫形成乳头皱褶充满肺泡。这一类型的肺癌可

笔记

发生于肺外周，保持在原位很长时间。或呈弥漫型，侵犯肺叶的大部分，甚至波及一侧或两侧肺。

（3）大细胞癌：大细胞癌是一种未分化细胞癌，缺乏小细胞癌、腺癌或鳞癌分化的细胞和结构特点。包括大细胞神经内分泌癌、复合性大细胞神经内分泌癌、基底细胞样癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌、伴横纹肌样表型的大细胞癌。可发生在肺门附近或肺边缘的支气管。大细胞癌细胞较大，但大小不一，常呈多角形或不规则形，呈实性巢状排列，常见大片出血性坏死；典型的大细胞癌细胞核大，核仁明显，胞质量中等，核分裂象常见，可分巨细胞型和透明细胞型，透明细胞型易被误诊为转移性肾腺癌。其诊断准确率与送检标本是否得当和病理学检查是否全面有关，电镜研究常会提供帮助。大细胞癌的转移较小细胞未分化癌晚，手术切除机会较大。

（4）其他：腺鳞癌、类癌、肉瘤样癌、唾液腺型癌（腺样囊性癌、黏液表皮样癌）等。

2. 小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）　包括燕麦细胞型、中间细胞型、复合燕麦细胞型。

典型的小细胞癌细胞小，圆形或卵圆形，类似于淋巴细胞。核呈细颗粒状或深染，核仁不明显，分裂象常见，胞质极稀少，某些病例细胞拉长呈纺锤形。燕麦细胞型和中间型可能起源于神经外胚层的 Kulchitsky 细胞或嗜银细胞。细胞质内含有神经内分泌颗粒，具有内分泌和化学受体功能，能分泌 5-羟色胺、儿茶酚胺、组胺、激肽等肽类物质，可引起类癌综合征（carcinoid syndrome）。典型小细胞癌位于肺中心部，偶尔见于周边部，支气管镜活检常为阳性，在其发生发展早期多已转移到肺门和纵隔淋巴结，并由于其易侵犯血管，在诊断时大多已有肺外转移。

【肺癌临床分期】

2009 年 7 月国际肺癌研究学会（IASLC）公布了第 7 版肺癌 TNM 分期系统，见表 2-8-1，表 2-8-2。

表 2-8-1　肺癌的 TNM 分期

原发肿瘤（T）	
T_X：	原发肿瘤大小无法测量；或痰脱落细胞、或支气管冲洗液找到癌细胞，但影像学或支气管镜没有可视肿瘤
T_0：	没有原发肿瘤的证据
Tis：	原位癌
T_{1a}：	原发肿瘤最大径<2cm，局限于肺和脏层胸膜内，镜下肿瘤没有累及叶支气管以上（即没有累及主支气管）；或局限于气管壁的肿瘤，无论大小，无论是否累及主支气管
T_{1b}	肿瘤最大径>2cm，≤3cm
T_{2a}：	肿瘤大小或范围符合以下任何一点：
	肿瘤最大径>3cm，≤5cm
	累及主支气管，但距隆突≥2cm
	累及脏层胸膜
	扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎，但未累及全肺
T_{2b}	肿瘤最大直径>5cm，≤7cm
T_3：	任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者：原发肿瘤最大径>7cm，累及胸壁（上沟癌）、膈肌、纵隔胸膜或心包，肿瘤位于距隆突 2cm 以内的主支气管但尚未累及隆突；全肺的肺不张或阻塞性炎症；原发肿瘤同一肺叶出现卫星结节
T_4：	任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者：纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突；原发肿瘤同侧不同肺叶出现卫星结节

笔记

续表

区域淋巴结(N)	
N_X:	区域淋巴结转移不能评价
N_0:	没有区域淋巴结转移
N_1:	转移至同侧支气管周围淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结,和原发肿瘤直接侵及肺内淋巴结
N_2:	转移至同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结
N_3:	转移至对侧纵隔和(或)对侧肺门淋巴结和(或)同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结
远处转移(M)	
M_X:	远处转移不能评价
M_0:	无远处转移
M_{1a}:	原发肿瘤对侧肺叶出现卫星结节;胸膜播散(恶性胸腔积液*、心包积液或胸膜结节)
M_{1b}:	有远处转移(肺/胸膜除外)

注:*大部分肺癌患者的胸腔积液是由肿瘤所引起的,但如果胸水的多次细胞学检查未能找到癌细胞,胸水又是非血性和非渗出性的,临床判断该胸水与肿瘤无关,这种类型的胸水不影响分期

表 2-8-2 TNM 与临床分期的关系

临床分期	TNM 分期
隐性癌	$T_XN_0M_0$
0 期	$TisN_0M_0$
Ⅰ$_a$期	$T_1N_0M_0$
Ⅰ$_b$期	$T_{2a}N_0M_0$
Ⅱ$_a$期	$T_1N_1M_0$;$T_{2b}N_0M_0$;$T_{2a}N_1M_0$
Ⅱ$_b$期	$T_{2b}N_1M_0$;$T_3N_0M_0$
Ⅲ$_a$期	$T_{1-3}N_2M_0$;$T_3N_{1-2}M_0$;$T_4N_{0-1}M_0$
Ⅲ$_b$期	$T_{1-4}N_3M_0$;$T_4N_{2-3}M_0$
Ⅳ期	$T_{1-4}N_{0-3}M_1$

【临床表现】

与肿瘤大小、类型、发展阶段、所在部位、有无并发症或转移有密切关系。5%～15%的患者无症状,仅在常规体检、胸部影像学检查时发现。其余的患者可或多或少表现与肺癌有关的症状与体征,按部位可分为原发肿瘤、肺外胸内扩展、胸外转移和胸外表现四类。

(一)原发肿瘤引起的症状和体征

1. 咳嗽 为早期症状,常为无痰或少痰的刺激性干咳,当肿瘤引起支气管狭窄后可加重咳嗽。多为持续性,呈高调金属音性咳嗽或刺激性呛咳。肺泡细胞癌可有大量黏液痰。伴有继发感染时,痰量增加,且呈黏液脓性。

2. 痰血或咯血 多见于中央型肺癌。肿瘤向管腔内生长者可有间歇或持续性痰中带血,如果表面糜烂严重侵蚀大血管,则可引起大咯血。

3. 气短或喘鸣 肿瘤向支气管内生长,或转移到肺门淋巴结致使肿大的淋巴结压迫主支气管或隆突或引起部分气道阻塞时,可有呼吸困难、气短、喘息,偶尔表现为喘鸣,听诊时可发现局

笔记

限或单侧哮鸣音。

4. 发热　肿瘤组织坏死可引起发热。多数发热的原因是由于肿瘤引起的阻塞性肺炎所致，抗生素治疗效果不佳。

5. 体重下降　消瘦为恶性肿瘤常见症状之一。肿瘤发展到晚期，由于肿瘤毒素和消耗以及感染、疼痛所致食欲减退，可表现消瘦或恶病质。

（二）肺外胸内扩展引起的症状和体征

1. 胸痛　近半数患者可有模糊或难以描述的胸痛或钝痛，可由于肿瘤细胞侵犯所致，也可由于阻塞性炎症波及部分胸膜或胸壁引起。若肿瘤位于胸膜附近，则产生不规则的钝痛或隐痛，在呼吸、咳嗽时加重。肋骨、脊柱受侵犯时可有压痛点，而与呼吸、咳嗽无关。肿瘤压迫肋间神经，胸痛可累及其分布区。

2. 声音嘶哑　癌肿直接压迫或转移致纵隔淋巴结压迫喉返神经（多见左侧），可发生声音嘶哑。

3. 咽下困难　癌肿侵犯或压迫食管，可引起咽下困难，尚可引起气管-食管瘘，导致肺部感染。

4. 胸水　约10%的患者有不同程度胸水，通常提示肿瘤转移累及胸膜或肺淋巴回流受阻。

5. 上腔静脉阻塞综合征　是由于上腔静脉被转移性淋巴结压迫或右上肺原发性肺癌侵犯，或腔静脉内癌栓阻塞静脉回流引起。表现为头面部和上半身淤血水肿，颈部肿胀，颈静脉扩张，患者常主诉领口进行性变紧，可在前胸壁见到扩张的静脉侧支循环。

6. Horner综合征　肺尖部肺癌又称肺上沟瘤（Pancoast瘤），易压迫颈部交感神经，引起病侧眼睑下垂、瞳孔缩小、眼球内陷，同侧额部与胸壁少汗或无汗。也常有肿瘤压迫臂丛神经，造成以腋下为主、向上肢内侧放射的火灼样疼痛，夜间尤甚。

（三）胸外转移引起的症状和体征

胸腔外转移的症状、体征可见于3%～10%的患者。以小细胞肺癌居多，其次为未分化大细胞肺癌、腺癌、鳞癌。

1. 转移至中枢神经系统　可引起颅内压增高，如头疼，恶心，呕吐，精神状态异常。少见的症状为癫痫发作，偏瘫，小脑功能障碍，定向力和语言障碍。此外可有脑病，小脑皮质变性，外周神经病变，肌无力及精神症状。

2. 转移至骨骼　可引起骨痛和病理性骨折。大多为溶骨性病变，少数为成骨性。肿瘤转移至脊柱后可压迫椎管引起局部压迫和受阻症状。此外，也常见股骨、肱骨和关节转移，甚至引起关节腔积液。

3. 转移至腹部　部分小细胞肺癌可转移到胰腺，表现为胰腺炎症状或阻塞性黄疸。其他细胞类型的肺癌也可转移到胃肠道、肾上腺和腹膜后淋巴结，多无临床症状，依靠CT、MRI或PET作出诊断。

4. 转移至淋巴结　锁骨上淋巴结是肺癌转移的常见部位，可毫无症状。典型者多位于前斜角肌区，固定且坚硬，逐渐增大、增多，可以融合，多无痛感。

（四）胸外表现

指肺癌非转移性胸外表现，或称之为副癌综合征（paraneoplastic syndrome），主要有以下几方面表现。

1. 肥大性肺性骨关节病（hypertrophic pulmonary osteoarthropathy）　常见于肺癌，也见于局限性胸膜间皮瘤和肺转移癌（胸腺、子宫、前列腺转移）。多侵犯上、下肢长骨远端，发生杵状指（趾）和肥大性骨关节病。

2. 异位促性腺激素　合并异位促性腺激素的肺癌不多，大部分是大细胞肺癌，主要为男性

笔记

轻度乳房发育和增生性骨关节病。

3. 分泌促肾上腺皮质激素样物 小细胞肺癌或支气管类癌是引起库欣综合征的最常见细胞类型。这些患者中很多在瘤组织中甚至血中可测到促肾上腺皮质激素(ACTH)增高。

4. 分泌抗利尿激素 不适当的抗利尿激素分泌可引起厌食,恶心,呕吐等水中毒症状,还可伴有逐渐加重的神经并发症。其特征是低钠(血清钠<135mmol/L),低渗(血浆渗透压<280mOsm/Kg)。

5. 神经肌肉综合征 包括小脑皮质变性、脊髓小脑变性、周围神经病变、重症肌无力和肌病等。发生原因不明确。这些症状与肿瘤的部位和有无转移无关。它可以发生于肿瘤出现前数年,也可与肿瘤同时发生;在手术切除后也可发生,或原有的症状无改变。可发生于各型肺癌,但多见于小细胞未分化癌。

6. 高钙血症 可由骨转移或肿瘤分泌过多甲状旁腺素相关蛋白引起,常见于鳞癌。患者表现为嗜睡,厌食,恶心,呕吐和体重减轻及精神变化。切除肿瘤后血钙水平可恢复正常。

7. 类癌综合征 类癌综合征的典型特征是皮肤、心血管、胃肠道和呼吸功能异常。主要表现为面部、上肢躯干潮红或水肿,胃肠蠕动增强,腹泻,心动过速,喘息,瘙痒和感觉异常。这些阵发性症状和体征与肿瘤释放不同血管活性物质有关,除了5-羟色胺外,还包括缓激肽、血管舒缓素和儿茶酚胺。

此外,还可有黑色棘皮症及皮肌炎、掌跖皮肤过度角化症、硬皮症以及栓塞性静脉炎、非细菌性栓塞性心内膜炎、血小板减少性紫癜、毛细血管病性渗血性贫血等肺外表现。

【影像学及其他检查】

(一)胸部X线影像学检查

是发现肿瘤最重要的方法之一。可通过透视或正侧位X线胸片和CT发现肺部阴影。

1. 中央型肺癌 向管腔内生长可引起支气管阻塞征象。阻塞不完全时呈现段、叶局限性气肿。完全阻塞时,表现为段、叶不张。肺不张伴有肺门淋巴结肿大时,下缘可表现为倒S状影像(图2-8-1),是中央型肺癌特别是右上叶中央型肺癌的典型征象。引流支气管阻塞后可导致远端肺组织继发性感染或肺脓肿。炎症常呈段、叶分布,近肺门部阴影较浓。抗生素治疗后吸收多不完全,易复发。若肿瘤向管腔外生长,可产生单侧、不规则的肺门肿块。肿块亦可能由支气管肺癌与转移性肺门或纵隔淋巴结融合而成。CT支气管三维重建技术还可发现段支气管以上管腔内的肿瘤或狭窄。



图2-8-1 肺癌倒S状阴影

笔记

2. 周围型肺癌　早期多呈局限性小斑片状阴影，边缘不清，密度较淡，易误诊为炎症或结核。随着肿瘤增大，阴影渐增大，密度增高，呈圆形或类圆形，边缘常呈分叶状，伴有脐凹或细毛刺（图 2-8-2）。高分辨 CT 可清晰地显示肿瘤分叶、边缘毛刺、胸膜凹陷征，支气管充气征和空泡征，甚至钙质分布类型。

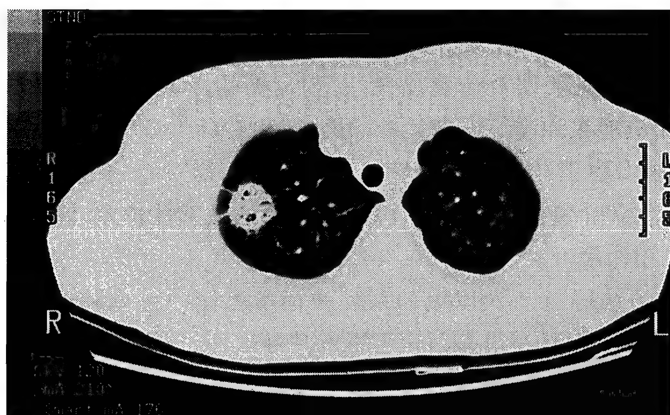


图 2-8-2　周围型肺癌

如肿瘤向肺门淋巴结蔓延，可见其间引流淋巴管增粗形成条索状阴影伴肺门淋巴结增大。癌组织坏死与支气管相通后，表现为厚壁，偏心，内缘凹凸不平的癌性空洞（图 2-8-3）。继发感染时，洞内可出现液平。腺癌经支气管播散后，可表现为类似支气管肺炎的斑片状浸润阴影。易侵犯胸膜，引起胸腔积液。也易侵犯肋骨，引起骨质破坏。

3. 肺泡细胞癌　有结节型与弥漫型两种表现。结节型与周围型肺癌圆形病灶的影像学表现不易区别。弥漫型为两肺大小不等的结节状播散病灶，边界清楚，密度较高，随病情发展逐渐增多、增大，甚至融合成肺炎样片状阴影（图 2-8-4）。病灶间常有增深的网状阴影，有时可见支气管充气征。

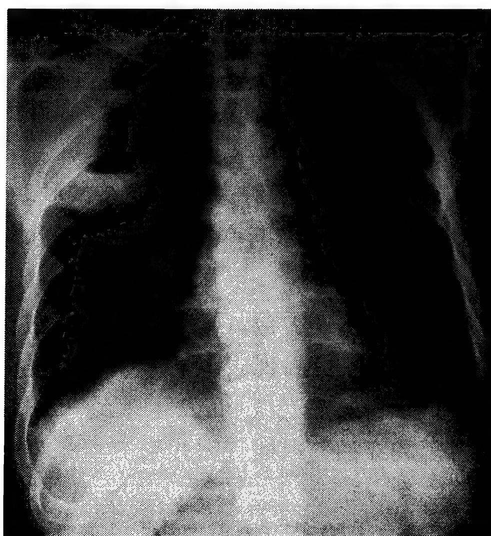


图 2-8-3　癌性空洞

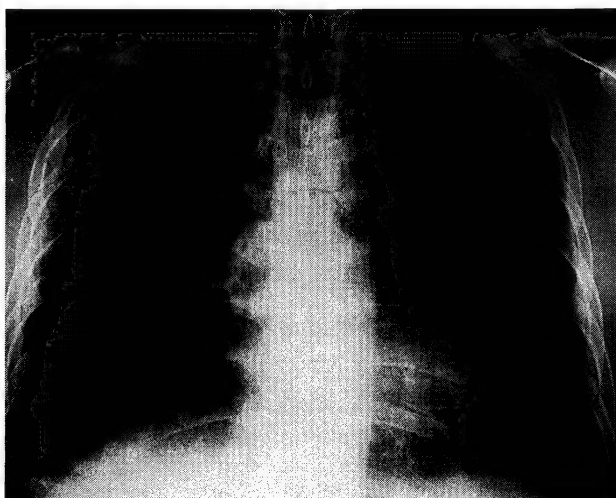


图 2-8-4　肺泡细胞癌

（二）磁共振显像

磁共振显像（magnetic resonance imaging，MRI）与 CT 相比，在明确肿瘤与大血管之间的关系上有优越性，而在发现小病灶（<5mm）方面则不如 CT 敏感。

笔记

（三）单光子发射计算机断层显像（SPECT）

利用肿瘤细胞摄取放射性核素与正常细胞之间的差异，进行肿瘤定位、定性和骨转移诊断。常用方法为放射性核素肿瘤阳性显像和放射免疫肿瘤显像。前者以亲肿瘤的标记化合物作为显像剂，性能稳定，特异性差。后者以放射性核素标记的肿瘤抗原或其相关抗原制备的特异抗体为显像剂进行肿瘤定位诊断，特异性高，但制备过程复杂，影响因素多，稳定性不如前者。

（四）正电子发射计算机体层显像（PET）

肺癌细胞较正常细胞的代谢及增殖加快，对葡萄糖的摄取增加，注入体内的18-氟-2-脱氧-D-葡萄糖（FDG）可相应地在肿瘤细胞内大量积聚，其相对摄入量可以反映肿瘤细胞的侵袭性及生长速度，可用于肺癌及淋巴结转移的定性诊断。PET扫描对肺癌的敏感性可达95%，特异性可达90%，对发现转移病灶也很敏感，但对肺泡细胞癌的敏感性较差，评价时应予考虑。

（五）痰脱落细胞检查

如果痰标本收集方法得当，3次以上的系列痰标本可使中央型肺癌诊断率提高到80%，周围型肺癌诊断率达50%。但是有很多因素可影响其准确性，痰中混有脓性分泌物可引起恶性细胞液化，还需要细胞病理学家的经验和细心，要尽可能仔细地对痰涂片进行全视野检查。

（六）支气管镜检查

对诊断、确定病变范围、明确手术指征与方式有帮助。可见的支气管内病变，其刷检诊断率可达92%，活检诊断率可达93%。支气管镜检查的缺点是活检得到的标本量较少，偶尔在处理黏膜下深部病变时，活检钳不能夹到恶性细胞，可出现假阴性结果，此时增加支气管镜针吸检查可提高诊断率。经支气管镜肺活检（transbronchial lung biopsy，TBLB）可提高周围型肺癌的诊断率，直径大于4cm病变的诊断率可达50%～80%，但对于直径小于2cm的病变，诊断率仅20%左右。支气管镜检查时的灌洗物、刷检物、浅表淋巴结穿刺、经皮或经支气管镜穿刺标本的细胞学检查也可对诊断提供重要帮助。

支气管镜检查并发症很少，但可出现喉痉挛，气胸，低氧血症和出血。有肺动脉高压、低氧血症伴二氧化碳潴留和出血体质者，应列为肺活检的禁忌证。

（七）针吸细胞学检查

可经皮或经支气管镜进行针吸细胞学检查，还可在超声波、X线或CT引导下进行。目前常用的主要为浅表淋巴结和经超声波引导针吸细胞学检查。

1. 浅表淋巴结针吸细胞学检查 可在局麻甚至不麻醉时对锁骨上或腋下肿大的浅表淋巴结做针吸细胞学检查。对于质地较硬、活动差的淋巴结可得到很高的诊断率。

2. 经支气管镜针吸细胞学检查 对于周围型病变和气管、支气管旁肿大的淋巴结或肿块，可经支气管镜针吸细胞学检查。与TBLB合用时，可将中央型肺癌的诊断率提高到95%，弥补活检钳夹不到黏膜下病变时所致的漏诊。

3. 经皮针吸细胞学检查 病变靠近胸壁者可在超声引导下针吸活检，远离胸壁时，可在透视或CT引导下穿刺针吸或活检。由于针刺吸取的细胞数量有限，可出现假阴性结果。为提高诊断率，可做2～3次多点检查。经皮针吸细胞学检查的常见并发症是气胸，发生率约25%～30%。肺压缩少于25%者通常可自行吸收，气胸量较多者需胸穿抽气或插管闭式引流。

（八）纵隔镜检查

纵隔镜检查是一种对纵隔转移淋巴结进行评价和取活检的创伤性手术。它有利于肿瘤的诊断及TNM分期。

（九）胸腔镜检查

主要用于确定胸腔积液或胸膜肿块的性质。

（十）其他细胞或病理检查

如胸腔积液细胞学检查，胸膜、淋巴结、肝或骨髓活检。

笔记

(十一) 开胸肺活检

若经痰细胞学检查、支气管镜检查和针刺活检等项检查均未能确立细胞学诊断,则考虑开胸肺活检,但必须根据患者的年龄、肺功能等仔细权衡利弊后决定。

(十二) 肿瘤标记物检查

目前研究表明,癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇酶(NSE)、cyfra21-1(细胞角蛋白19片段)和胃泌素释放肽前体(ProGRP)联合检查时,对肺癌的诊断和对某些肺癌的病情监测有一定参考价值。

【诊断】

肺癌的远期生存率与早期诊断密切相关,因此,应该大力提倡早期诊断和对危险人群的筛查。

为做到肺癌早期诊断,应该注意加强以下工作:①普及肺癌防治知识,对40岁以上长期重度吸烟者或有危险因素接触史者应该每年体检,特别是低剂量CT筛查。②对有任何可疑肺癌症状的患者及时进行排除检查,应重点排查有高危因素的人群或有下列可疑征象者:无明显诱因的刺激性咳嗽持续2~3周,治疗无效;原有慢性呼吸道疾病,咳嗽性质改变;短期内持续或反复痰中带血或咯血且无其他原因可解释;反复发作的同一部位肺炎,特别是肺段肺炎;原因不明的肺脓肿,无中毒症状,无大量脓痰,无异物吸入史,抗炎治疗效果不显著;原因不明的四肢关节疼痛及杵状指(趾);影像学提示局限性肺气肿或段、叶性肺不张;孤立性圆形病灶和单侧性肺门阴影增大;原有肺结核病灶已稳定而形态或性质发生改变;无中毒症状的胸腔积液,尤其是呈血性、进行性增加者。有上述表现之一,即值得怀疑,需进行必要的辅助检查,包括影像学检查,尤其是低剂量CT是目前筛查肺癌有价值的方法。③发展新的早期诊断方法,如早期诊断的组合标志物等,但是细胞学和病理学检查仍是确诊肺癌的必要手段。

【鉴别诊断】

肺癌常与某些肺部疾病共存,或其影像学形态表现与某些疾病相类似,故常易误诊或漏诊,必须及时进行鉴别,以利早期诊断。痰脱落细胞检查、纤支镜或其他组织病理学检查有助于鉴别诊断,但应与下列疾病鉴别。

(一) 肺结核

1. 肺结核球 多见于年轻患者,病灶多见于结核好发部位,如肺上叶尖后段和下叶背段。一般无症状,病灶边界清楚,密度高,可有包膜。有时含钙化点,周围有纤维结节状病灶,多年不变。

2. 肺门淋巴结结核 易与中央型肺癌相混淆,多见于儿童、青年,多有发热,盗汗等结核中毒症状。结核菌素试验常阳性,抗结核治疗有效。肺癌多见于中年以上成人,病灶发展快,呼吸道症状比较明显,抗结核药物治疗有效。

3. 急性粟粒型肺结核 应与弥漫性肺泡细胞癌鉴别。通常粟粒型肺结核患者年龄较轻,有发热,盗汗等全身中毒症状。X线影像表现为细小、分布均匀、密度较淡的粟粒样结节病灶。而肺泡细胞癌两肺多有大小不等的结节状播散病灶,边界清楚,密度较高,进行性发展和增大,且有进行性呼吸困难。

(二) 肺炎

若无毒性症状,抗生素治疗后肺部阴影吸收缓慢,或同一部位反复发生肺炎时,应考虑到肺癌可能。肺部慢性炎症机化,形成团块状的炎性假瘤,也易与肺癌相混淆。但炎性假瘤往往形态不整,边缘不齐,核心密度较高,易伴有胸膜增厚,病灶长期无明显变化。

(三) 肺脓肿

起病急,中毒症状严重,多有寒战、高热、咳嗽、咳大量脓臭痰等症状。影像学可见均匀大片状炎性阴影,空洞内常见较深液平。血常规检查可发现白细胞和中性粒细胞增多。癌性空洞继发感染,常为刺激性咳嗽、反复痰中带血,随后出现感染、咳嗽加剧。胸片可见癌肿块影有偏心

笔记

空洞,壁厚,内壁凹凸不平。结合纤支镜检查和痰脱落细胞检查可以鉴别。

(四) 纵隔淋巴瘤

颇似中央型肺癌,常为双侧性,可有发热等全身症状,但支气管刺激症状不明显,痰脱落细胞检查阴性。

(五) 肺部良性肿瘤

许多良性肿瘤在影像学上与恶性肿瘤相似,其中尤以支气管腺瘤、错构瘤等更难鉴别,可参阅有关章节。

(六) 结核性渗出性胸膜炎

应与癌性胸水相鉴别。可参阅有关章节。

【治疗】

治疗方案主要根据肿瘤的组织学决定。通常 SCLC 发现时已转移,难以通过外科手术根治,主要依赖化疗或放化疗综合治疗。相反,NSCLC 可为局限性,外科手术或放疗可根治,但对化疗的反应较 SCLC 差。

(一) NSCLC

1. 局限性病变

(1) 手术:对于可耐受手术的 $Ⅰ_a$、$Ⅰ_b$、$Ⅱ_a$和$Ⅱ_b$期 NSCLC,首选手术。对于$Ⅲ_a$期,若患者的年龄、心肺功能和解剖位置合适,也可考虑手术。术前化疗(新辅助化疗)可使许多原先不能手术者降期而可以手术,胸腔镜电视辅助胸部手术(VATS)主要适用于Ⅰ期肺癌患者,也可用于肺功能欠佳的周围型病变的患者。

(2) 根治性放疗:Ⅲ期患者以及拒绝或不能耐受手术的Ⅰ、Ⅱ期患者均可考虑根治性放疗。已有远处转移、恶性胸腔积液或累及心脏者一般不考虑根治性放疗。放疗射线可损伤肺实质和胸内其他器官,如脊髓、心脏和食管,对有严重肺部基础疾病的患者也应注意。

(3) 根治性综合治疗:对伴 Horner 综合征的肺上沟瘤可采用放疗和手术联合治疗。对于$Ⅲ_a$期患者,N_2期病变可选择手术加术后放化疗,新辅助化疗加手术或新辅助放化疗加手术。对$Ⅲ_b$期和肿瘤体积大的$Ⅲ_a$期病变,与单纯放疗相比,新辅助化疗(含顺铂的方案 2～3 个周期)加放疗(60Gy)中位生存期可从 10 个月提高至 14 个月,5 年生存率可从 7% 提高至 17%。

2. 播散性病变 不能手术的 NSCLC 患者中 70% 预后差。可根据行动状态评分为 0(无症状)、1(有症状,完全能走动)、2(<50% 的时间卧床)、3(>50% 时间卧床)和 4(卧床不起)选择适当应用化疗和放疗,或支持治疗。

(1) 化疗:联合化疗可增加生存率、缓解症状以及提高生活质量,可达 30%～40% 的部分缓解率,近 5% 的完全缓解率,中位生存期为 9～10 个月,1 年生存率为 40%。因此,若患者行为状态评分≤2 分,且主要器官功能可耐受,可给予化疗。常见的药物有顺铂、卡铂、长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛和培美曲塞等。目前一线化疗推荐治疗方案为含铂两药联合化疗,如紫杉醇+卡铂、多西紫杉醇+顺铂或长春瑞宾+顺铂,吉西他滨+顺铂等;对于非鳞癌患者一线化疗还可选用培美曲塞+顺铂或卡铂。而二线化疗方案多推荐多西他赛或培美曲塞单药治疗。无论一线或二线治疗,适当的支持治疗(止吐药,用顺铂时补充体液和盐水,监测血细胞计数和血生化,监测出血或感染的征象以及在需要时给予促红细胞生成素和粒细胞集落刺激因子)并根据最低粒细胞计数调整化疗剂量都是必要的。

(2) 放疗:如果患者的原发瘤阻塞支气管引起阻塞性肺炎、上呼吸道或上腔静脉阻塞等症状,应考虑放疗。也可对无症状的患者给予预防性治疗,防止胸内病变进展。通常一个疗程为 2～4 周,剂量 30～40Gy。心脏压塞可予心包穿刺术和放疗,颅脑、脊髓压迫和臂丛神经受累亦可通过放疗缓解。对于颅脑转移和脊髓压迫者,可给予地塞米松(25～75mg/d,分 4 次)并迅速减至缓解症状所需的最低剂量。

笔记

（3）靶向治疗：分子靶向治疗是以肿瘤细胞具有的特异性（或相对特异）的分子为靶点，应用分子靶向药物特异性阻断该靶点的生物学功能，从分子水平来逆转肿瘤细胞的恶性生物学行为，从而达到抑制肿瘤生长甚至肿瘤消退的目的。部分药物已经在晚期 NSCLC 治疗中显示出较好的临床疗效，其中包括以表皮生长因子受体为靶点的靶向治疗，代表药物为表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）和单克隆抗体（MAb）cetuximab。EGFR-TKI，如吉非替尼（gefitinib），厄洛替尼（erlotinib）和国产埃克替尼（icotinib）等可考虑用于化疗失败者或者无法接受化疗的患者。对于 EGFR 基因突变检测阳性的患者，一线治疗也可选择 EGFR-TKI。此外是以肿瘤血管生成为靶点的靶向治疗，其中贝伐单抗（bevacizumab，重组人源化抗血管内皮生长因子单克隆抗体，rhuMAb-VEGF）联合化疗能明显提高晚期 NSCLC 的化疗效果并延长肿瘤中位进展时间。针对存在棘皮动物微管相关类蛋白 4/间变淋巴瘤激酶（EML4-ALK）融合基因的患者，ALK 抑制剂克唑替尼（crizotinib）被推荐用于该类患者的靶向治疗。

（4）转移灶治疗：伴颅脑转移时可考虑放疗。术后或放疗后出现的气管内肿瘤复发，经纤维支气管镜给予激光治疗，可使 80% ~90% 的患者缓解。胸腔转移恶性胸腔积液治疗见第十二章。

（二）SCLC

推荐以化疗为主的综合治疗以延长患者生存期。

1. 化疗　许多化疗药物对未经治疗或复发的 SCLC 均有较好的疗效。一线治疗可以应用的化疗药物包括足叶乙苷、伊立替康、顺铂、卡铂。常使用的联合方案是足叶乙苷加顺铂或卡铂，3 周一次，共 4 ~6 个周期。初次联合化疗可导致中至重度的粒细胞减少（例如粒细胞数 $0.5\times10^9/L \sim 1.5\times10^9/L$）和血小板减少症（血小板计数 $<50\times10^9/L \sim 100\times10^9/L$）。初始治疗 4 ~6 个周期后，应重新分期以决定是否进入完全临床缓解（所有临床明显的病变和副癌综合征完全消失）、部分缓解、无反应或进展（见于 10% ~20% 的患者）。治疗后进展或无反应的患者应该调换新的化疗药物。复发 SCLC 可以应用的化疗药物包括紫杉醇、多西他赛、托泊替康、伊立替康、异环磷酰胺、环磷酰胺、多柔比星等。

2. 放疗　对明确有颅脑转移者应给予全脑高剂量放疗（40Gy）。对完全缓解的患者亦推荐预防性颅脑放射（PCI），能显著地减少脑转移（存活≥2 年，未做 PCI 的患者 60% ~80% 发生脑转移）。有研究表明 PCI 后可发生认知力缺陷，治疗前需将放疗的利弊告知患者。对有症状、胸部或其他部位病灶进展的患者，可给予全剂量（如胸部肿瘤病灶给予 40Gy）放疗。

3. 综合治疗　大多数局限期的 SCLC 可考虑给予足叶乙苷加铂类药物化疗以及同步放疗的综合治疗。尽管会出现放化疗的急慢性毒性，但能降低局部治疗失败率并提高生存期。可选择合适的患者（局限期、行动状态评分 0 ~1 且基础肺功能良好者），给予全部剂量的放疗并尽可能减少对肺功能的损伤。

对于广泛期病变，通常不提倡初始胸部放疗。然而，对情况良好的患者（如行动状态评分 0 ~1，肺功能好以及仅一个部位扩散者）可在化疗基础上增加放疗。对所有患者，如果化疗不足以缓解局部肿瘤症状，可增加一个疗程的放疗。

尽管常规不推荐 SCLC 手术治疗，偶尔也有患者符合切除术的要求（纵隔淋巴结阴性，且无转移者）。

（三）生物反应调节剂（BRM）

BRM 为小细胞肺癌提供了一种新的治疗手段，如小剂量干扰素（2×10^6U）每周 3 次间歇疗法。转移因子、左旋咪唑、集落刺激因子（CSF）在肺癌的治疗中都能增加机体对化疗、放疗的耐受性，提高疗效。

（四）中医药治疗

祖国医学有许多单方及配方在肺癌的治疗中可与西药治疗起协同作用，减少患者对放疗、

笔记

化疗的反应，提高机体的抗病能力，在巩固疗效，促进、恢复机体功能中起到辅助作用。

【预防】

避免接触与肺癌发病有关的因素如吸烟和大气污染，加强职业接触中的劳动保护，可减少肺癌发病危险。由于目前尚无有效的肺癌化学预防措施，不吸烟和及早戒烟可能是预防肺癌最有效方法。

【预后】

肺癌的预后取决于早发现、早诊断、早治疗。由于早期诊断不足致使肺癌预后差，86%的患者在确诊后5年内死亡，只有15%的患者在确诊时病变局限，5年生存率可达50%。规范有序的诊断、分期以及根据肺癌临床行为制订多学科治疗（综合治疗）方案可为患者提供可能治愈或有效缓解的最好的治疗方法。随着以手术、化疗、靶向治疗和放疗为基础的综合治疗进展，近30年肺癌总体5年生存率几乎翻了一倍。

（白春学）

笔记

第九章　间质性肺疾病

间质性肺疾病(interstitial lung disease,ILD)亦称作弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease,DPLD),是一组主要累及肺间质和肺泡腔,导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病。临床主要表现为进行性加重的呼吸困难、限制性通气功能障碍伴弥散功能降低、低氧血症以及影像学上的双肺弥漫性病变。ILD可最终发展为弥漫性肺纤维化和蜂窝肺,导致呼吸衰竭而死亡。

第一节　间质性肺疾病的分类

间质性肺疾病包括200多种急性和慢性肺部疾病,既有临床常见病,也有临床少见病,其中大多数疾病的病因还不明确。根据病因、临床和病理特点,2002年美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)将ILD按以下分类:①已知原因的ILD;②特发性间质性肺炎(IIP);③肉芽肿性ILD;④其他罕见ILD(表2-9-1)。

表2-9-1　间质性肺疾病的临床分类

1. 已知原因的ILD
1.1　职业或家居环境因素相关
吸入有机粉尘——过敏性肺炎
吸入无机粉尘——石棉沉着病、硅沉着病、尘埃沉着病等
1.2　药物或治疗相关
药物如胺碘酮、博来霉素、甲氨蝶呤等,放射线治疗,高浓度氧疗
1.3　结缔组织疾病(connective tissue diseases,CTD)或血管炎相关
系统性硬皮病、类风湿性关节炎、多发性肌炎/皮肌炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮
ANCA相关性血管炎:坏死性肉芽肿血管炎、变应性肉芽肿血管炎、显微镜下多血管炎
2. 特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia,IIP)
2.1　特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)
2.2　非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia,NSIP)
2.3　隐源性机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia,COP)
2.4　急性间质性肺炎(acute interstitial pneumonia,AIP)
2.5　呼吸性细支气管炎伴间质性肺疾病(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease,RB-ILD)
2.6　脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonia,DIP)
2.7　淋巴细胞性间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia,LIP)
3. 肉芽肿性ILD
结节病(sarcoidosis)
4. 罕见ILD
4.1　肺淋巴管平滑肌瘤病(pulmonary lymphangioleiomyomatosis,PLAM)
4.2　肺朗汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary langerhans cell histiocytosis,PLCH)
4.3　慢性嗜酸粒细胞性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia,CEP)
4.4　肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)
4.5　特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary haemosiderosis)
4.6　肺泡微石症(alveolar microlithiasis)
4.7　肺淀粉样变(pulmonary amyloidosis)

笔记

【诊断】

临床诊断某一种 ILD 是一个动态的过程，需要临床、放射和病理科医生的密切合作，根据所获得的完整资料对先前的诊断进行验证或修订(图 2-9-1)。

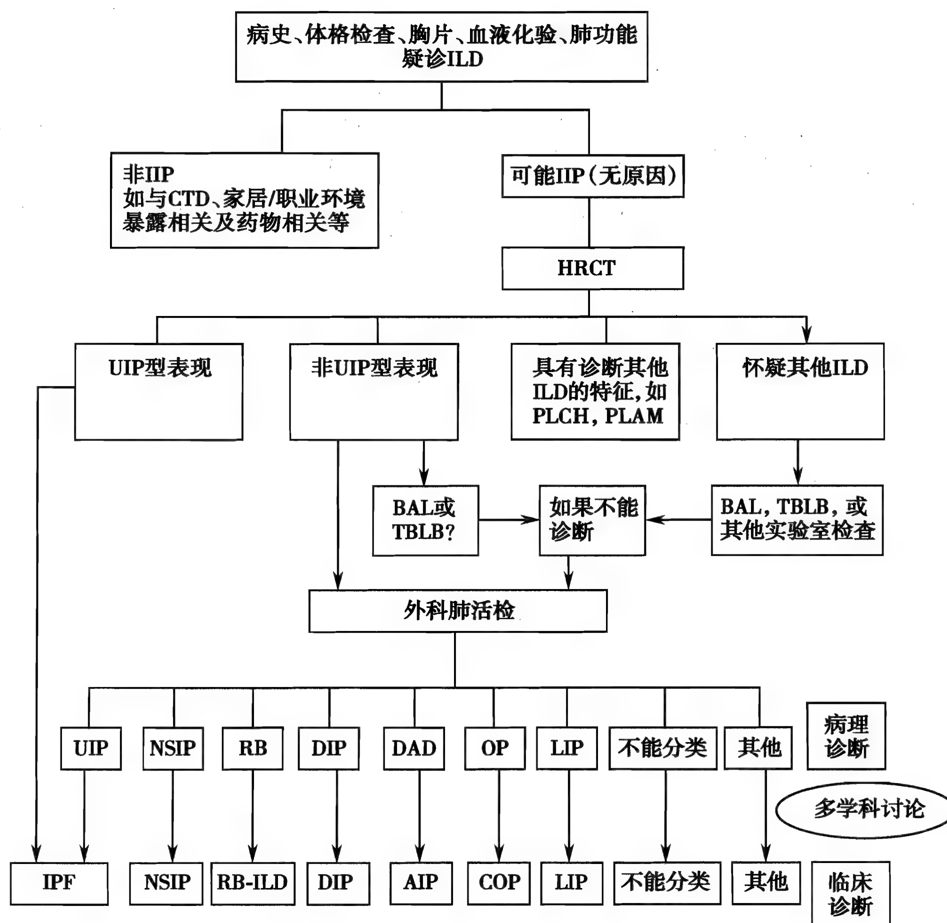


图 2-9-1 间质性肺疾病的诊断流程

注：UIP：普通型间质性肺炎；RB：呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis)；DAD：弥漫性肺泡损害(diffuse alveolar damage)；OP：机化性肺炎(organizing pneumonia)

(一) 临床表现

1. 症状 不同 ILD 的临床表现不完全一样，多数隐匿起病。呼吸困难是最常见的症状，疾病早期，仅在活动时出现，随着疾病进展呈进行性加重。其次是咳嗽，多为持续性干咳，少有咯血、胸痛和喘鸣。如果患者还有全身症状如发热、盗汗、乏力、消瘦、皮疹、肌肉关节疼痛、肿胀、口干、眼干燥等，通常提示可能存在结缔组织疾病等。

2. 相关病史 重要的既往病史包括心脏病、结缔组织疾病、肿瘤、脏器移植等；药物应用史，尤其是一些可以诱发肺纤维化的药物如胺碘酮、甲氨蝶呤等；家族史；吸烟史包括每天吸烟支数、烟龄及戒烟时间；职业或家居环境暴露史；宠物嗜好或接触史。这些病史的详细了解对于明确 ILD 的病因具有重要作用。

3. 体征

(1) 爆裂音或 Velcro 啰音：两肺底闻及的吸气末细小的干性爆裂音或 Velcro 啰音是 ILD 的常见体征，尤其是 IPF。爆裂音也可出现于胸部影像学正常者。因此，爆裂音对 ILD 缺乏诊断特异性。

笔记

(2) 杵状指(趾)：是 ILD 患者一个比较常见的晚期征象，通常提示严重的肺脏结构破坏和

肺功能受损，多见于IPF。

（3）肺动脉高压和肺心病的体征：ILD进展到晚期，可以出现肺动脉高压和肺心病，进而表现发绀，呼吸急促，P_2亢进，下肢水肿等征象。

（4）系统疾病体征：皮疹、关节肿胀、变形等可能提示结缔组织疾病等。

（二）影像学评价

绝大多数ILD患者X线胸片显示弥漫性浸润性阴影，但胸片正常也不能除外ILD。胸部高分辨率CT（HRCT）更能细致地显示肺实质异常的程度和性质，能发现X线胸片不能显示的病变，是诊断ILD的重要工具。ILD的HRCT表现包括弥漫性结节影、磨玻璃样变、肺泡实变、小叶间隔增厚、胸膜下线、网格影伴囊腔形成或蜂窝状改变，常伴牵拉性支气管扩张或肺结构改变。

（三）肺功能

ILD患者以限制性通气功能障碍和气体交换障碍为特征，限制性通气功能障碍表现为肺容量包括肺总量（TLC）、肺活量（VC）和残气量（RV）均减少，肺顺应性降低，一秒钟用力呼气容积/用力肺活量（FEV_1/FVC）正常或增加。气体交换障碍表现为一氧化碳弥散量（DL_{CO}）减少，（静息时或运动时）肺泡-动脉氧分压差[$P_{(A-a)}O_2$]增加和低氧血症。

（四）实验室检查

常规进行全血细胞学、尿液、生物化学及肝肾功能、红细胞沉降率（ESR）检查，结缔组织疾病相关的自身抗体如抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF）等及抗中性粒细胞胞质抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibodies，ANCA）检查。酌情进行巨细胞病毒（CMV）或肺孢子菌（机会性感染）、肿瘤细胞（怀疑肿瘤）等检查，这些检查对ILD的病因或伴随疾病具有提示作用。

（五）支气管镜检查

纤维支气管镜检查并进行支气管肺泡灌洗（bronchoalveolar lavage，BAL）或（和）经支气管肺活检（transbronchial lung biopsy，TBLB）对于了解弥漫性肺部渗出性病变的性质，鉴别ILD具有一定的帮助。正常支气管肺泡灌洗液（BALF）细胞学分类为巨噬细胞>85%，淋巴细胞≤10%～15%，嗜中性粒细胞≤3%，嗜酸粒细胞≤1%。如果BALF细胞学分析显示淋巴细胞、嗜酸粒细胞或中性粒细胞增加，各自具有特定的临床意义，能够帮助临床医生缩小鉴别诊断的范围。多数情况下，BALF细胞学分析或TBLB不足以诊断ILD的特殊类型，胸部HRCT表现为普通型间质性肺炎（usual interstitial pneumonia，UIP）的患者已经足够进行临床诊断，因此，是否进行BAL或TBLB检查，需要权衡这些检查是否有利于诊断ILD可能的类型，患者的心肺状况、出血倾向，以及患者的意愿。

（六）外科肺活检

外科肺活检包括开胸肺活检（open lung biopsy，OLB）和电视辅助胸腔镜肺活检（video assisted thoracoscopy，VATS）。ILD，尤其对于IIP，除了具有典型临床影像表现的IPF病例及诊断明确的病例外，外科肺活检对于确定临床病理类型是必要的。

第二节　特发性肺纤维化

特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎，组织学和（或）胸部HRCT特征性表现为UIP，病因不清，好发于老年人。

【流行病学】

IPF是临床最常见的一种特发性间质性肺炎，其发病率呈现上升趋势。美国IPF的患病率和年发病率分别是14～42.7/10万人口和6.8～16.3/10万人口。我国缺乏相应的流行病学资料，但是近年来临床实践中发现IPF的病例呈明显增多的趋势。

笔记

【病理改变】

普通型间质性肺炎(UIP)是 IPF 的特征性病理改变类型。UIP 的组织学特征是病变呈斑片状分布,主要累及胸膜下外周肺腺泡或小叶。低倍镜下病变呈时相不一,表现纤维化、蜂窝状改变,间质性炎症和正常肺组织并存,致密的纤维斑痕区伴散在的成纤维细胞灶。

【病因与发病机制】

迄今,有关 IPF 的病因还不清楚。危险因素包括吸烟和环境暴露(如金属粉尘、木尘等),吸烟指数超过 20 包年,患 IPF 的危险性明显增加。还有研究提示了 IPF 与病毒感染(如 EB 病毒)的关系,但是病毒感染在 IPF 发病中的确切作用不明确。IPF 常合并胃食管反流(gastroesophagealreflux,GER),提示胃食管反流所致的微小吸入可能与 IPF 发病有关,但是两者之间的因果关系还不十分清楚。家族性 IPF 病例的报道提示 IPF 存在一定的遗传易感性,但是还未证实特定的遗传异常。

目前认为 IPF 起源于肺泡上皮反复发生微小损伤后的异常修复。反复的微小损伤导致肺泡上皮凋亡,上皮异常激活产生多种生长因子和趋化因子诱导固有成纤维细胞增生,趋化循环纤维细胞到肺脏损伤部位,刺激上皮基质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)和成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,促进成纤维细胞和肌成纤维细胞灶的形成。肌成纤维细胞增生分泌过量细胞外基质(ECM),导致纤维瘢痕形成、蜂窝囊形成、肺结构破坏和功能丧失。

【临床表现】

多于 50 岁以后发病,呈隐匿起病,主要表现为活动性呼吸困难,渐进性加重,常伴干咳。全身症状不明显,可以有不适、乏力和体重减轻等,但很少发热。75% 有吸烟史。

约半数患者可见杵状指(趾),90% 的患者可在双肺基底部闻及吸气末细小的 Velcro 啰音。在疾病晚期可出现明显发绀、肺动脉高压和右心功能不全征象。

【辅助检查】

1. 胸部 X 线 通常显示双肺外带、胸膜下和基底部分布明显的网状或网结节模糊影,伴有蜂窝样变和下叶肺容积减低(图 2-9-2)。

2. 胸部 HRCT 可以显示 UIP 的特征性改变(图 2-9-3),诊断 UIP 的准确性大于 90%,因此 HRCT 已成为诊断 IPF 的重要方法,可以替代外科肺活检。HRCT 的典型 UIP 表现为:①病变呈网格改变、蜂窝改变伴或不伴牵拉支气管扩张;②病变以胸膜下、基底部分布为主。

3. 肺功能 主要表现为限制性通气功能障碍、弥散量降低伴低氧血症或Ⅰ型呼吸衰竭。早期静息肺功能可以正常或接近正常,但运动肺功能表现 $P_{(A\text{-}a)}O_2$ 增加和氧分压降低。

4. 血液化验 血液乳酸脱氢酶(LDH)、ESR、抗核抗体和类风湿因子可以轻度增高,但没有特异性。结缔组织疾病相关自身抗体检查有助于 IPF 的鉴别。

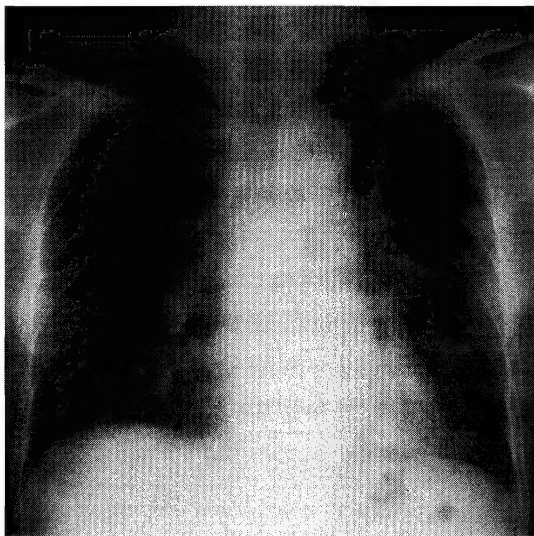


图 2-9-2 特发性肺纤维化的胸部 X 线改变
胸片显示双肺弥漫网状影,胸膜下和基底部尤为明显

5. BALF/TBLB BALF 细胞分析多表现中性粒细胞和(或)嗜酸粒细胞增加,淋巴细胞增加不明显。TBLB 取材太小,不可能做出 UIP 的病理诊断。BALF 或 TBLB 对于 IPF 无诊断意义。

6. 外科肺活检 对于 HRCT 呈不典型 UIP 改变、诊断不清楚、没有手术禁忌证的患者应该

笔记

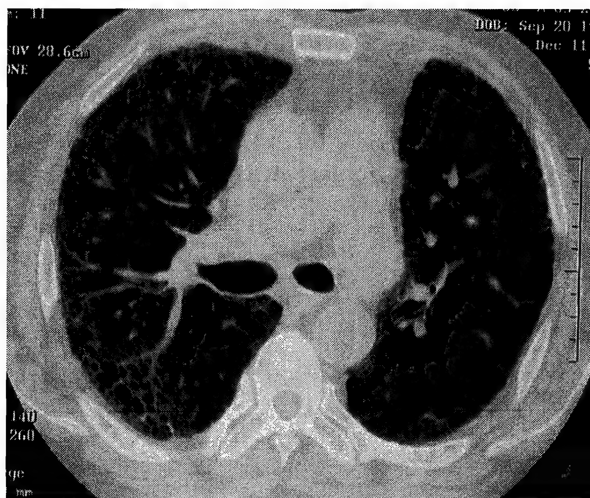


图 2-9-3　特发性肺纤维化的胸部 HRCT 改变
胸部 HRCT 显示两肺外带胸膜下分布为主的斑片性网状影，伴有蜂窝状改变

考虑外科肺活检。IPF 的组织病理类型是 UIP，UIP 的病理诊断标准为：①明显纤维化或结构变形，伴或不伴蜂窝肺，胸膜下、间质分布；②斑片肺实质纤维化；③成纤维细胞灶。

【诊断】

1. IPF 诊断遵循如下标准　①ILD，但排除了其他原因（如环境、药物和结缔组织疾病等）；②HRCT 表现为 UIP 型；③联合 HRCT 和外科肺活检病理表现诊断 UIP。

2. IPF 急性加重（acute exacerbation of IPF）　指 IPF 患者出现无已知原因可以解释的病情加重或急性呼吸衰竭。诊断标准：①过去或现在诊断 IPF；②一月内发生无法解释的呼吸困难加重；③低氧血症加重或气体交换功能严重受损；④新出现的肺泡浸润影；⑤排除了肺感染、肺栓塞、气胸或心力衰竭等。

【鉴别诊断】

IPF 的诊断需要排除其他原因的 ILD。UIP 是诊断 IPF 的金标准，但 UIP 也可见于慢性过敏性肺炎、石棉沉着病、CTD 等。过敏性肺炎多有环境抗原暴露史（如饲养鸽子、鹦鹉等），BAL 细胞分析显示淋巴细胞比例增加。石棉沉着病、硅沉着病或其他职业尘肺多有石棉、二氧化硅或其他粉尘接触史。CTD 多有皮疹、关节炎、全身多系统累及和自身抗体阳性。

IPF 与其他类型 IIP 的鉴别见表 2-9-2。

【治疗】

目前除肺移植外，尚无有效治疗 IPF 的药物。因此，需要建立医生与患者的良好合作关系，对疾病进行监测与评估，并视病情变化和患者意愿调整治疗措施，帮助患者减轻痛苦，提高生活质量。

1. 药物治疗　目前还没有循证医学证据证明任何药物治疗 IPF 有效，因此不推荐应用糖皮质激素、糖皮质激素+免疫抑制剂、糖皮质激素+免疫抑制剂+N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）、干扰素-γ1b、波生坦以及华法林治疗。N-乙酰半胱氨酸或吡非尼酮（pirfenidone）可以在一定程度上减慢肺功能恶化或降低急性加重频率，部分 IPF 患者可以考虑使用。对于 IPF 急性加重目前多采用较大剂量糖皮质激素治疗，但是尚无循证医学证据。

2. 非药物治疗　IPF 患者尽可能进行肺康复训练，静息状态下存在明显的低氧血症（PaO_2<55mmHg）患者还应该实行长程氧疗，但是一般不推荐使用有创机械通气治疗 IPF 所致的呼吸衰竭。

3. 肺移植　是目前 IPF 最有效的治疗方法，合适的患者应该积极推荐肺移植。

笔记

笔记

表 2-9-2 特发性间质性肺炎的临床、影像、病理及预后比较

临床-影像-病理诊断	IPF	NSIP	COP	DIP	RB-ILD	LIP	AIP
病程	慢性（>12 个月）	亚急性/慢性（数月～数年）	亚急性（<3 个月）	亚急性/慢性（数周～数月）吸烟者	慢性	慢性（>12 个月）	急性（1～2 周）
发病年龄（岁）	>50	50	55	40～50	40～50	40～50	50
男/女	3∶2	1∶1	1∶1	2∶1	2∶1	1∶5	1∶1
HRCT	外周、胸膜下、基底部明显 网格，蜂窝肺，牵拉性支气管/细支气管扩张，肺结构变形	外周、胸膜下、基底部，对称 磨玻璃影，可有网格，实变（不常见），偶见蜂窝肺	胸膜下、支气管周围 斑片实变，常常多发，伴磨玻璃影，结节	弥漫，外周、基底部明显 磨玻璃影，伴网格	弥漫 斑片磨玻璃影，小叶中心结节，气体陷闭，支气管和细支气管壁增厚	弥漫，基底部明显 磨玻璃影，小叶中心结节，索条影，薄壁囊腔	弥漫，两侧 斑片实变，主要影响重力依赖区，斑片磨玻璃影，间或有正常肺小叶，支气管扩张，肺结构变形
组织学类型	UIP	NSIP	OP	DIP	RB-ILD	LIP	DAD
组织学特征	时相不一，斑片、胸膜下纤维化，成纤维细胞灶	时相一致，轻到中度间质炎症	肺泡腔内机化，呈斑片分布，肺泡结构保持	肺泡腔巨噬细胞聚集，肺泡间隔炎症、增厚	轻度纤维化，黏膜下淋巴细胞渗出，斑片、细支气管中心分布，肺泡管内色素巨噬细胞聚集	密集的间质淋巴细胞渗出，Ⅱ型肺泡上皮增生，偶见淋巴滤泡	早期：时相一致，肺泡间隔增厚，肺泡腔渗出，透明膜 后期：机化，纤维化
治疗	对激素或细胞毒制剂反应差	对激素反应较好	对激素反应好	戒烟/激素效果好	戒烟/激素效果好	对激素反应好	对激素的效果不清楚
预后	差，5 年病死率 50%～80%	中等，5 年病死率 <10%	好，很少死亡	好，5 年病死率 5%	好，5 年病死率 5%	中等	差，病死率 >50%，且多在发病后 1～2 个月内死亡

4. 并发症治疗　积极治疗合并存在的胃食管反流及其他并发症，但是对 IPF 合并的肺动脉高压多不推荐给予波生坦等进行针对性治疗。

5. 对症治疗　减轻患者因咳嗽、呼吸困难、焦虑带来的痛苦，提高生活质量。

6. 加强患者教育与自我管理　建议吸烟者戒烟，预防流感和肺炎。

【自然病程与预后】

IPF 诊断后中位生存期为 2 至 3 年，但 IPF 自然病程及结局个体差异较大。大多数患者表现为缓慢、逐步、可预见的肺功能下降；少数患者在病程中反复出现急性加重；极少数患者呈快速进行性发展。影响 IPF 患者预后的因素包括呼吸困难、肺功能下降、HRCT 纤维化和蜂窝样改变的程度、六分钟步行试验（6MWT）的结果，尤其是这些参数的动态变化。基线状态下 DLco<40% 预计值和 6MWT 时 S_pO_2<88%，6 至 12 个月内 FVC 绝对值降低 10% 以上或 DLco 绝对值降低 15% 以上都是预测死亡风险的可靠指标。

第三节　结　节　病

结节病（sarcoidosis）是一种原因不明的多系统累及的肉芽肿性疾病，主要侵犯肺和淋巴系统，其次是眼部和皮肤。

【流行病学】

由于部分病例无症状和可以自然痊愈，所以没有确切的流行病学数据。结节病多发于中青年（<40 岁），女性发病稍高于男性，患病率从不足 $1/10^5$ 到高于 $40/10^5$ 都有报道，以斯堪的那维亚和美籍非洲人群的患病率最高，寒冷地区多于热带地区，黑人多于白人，呈现出明显的地区和种族差异。

【病因和发病机制】

（一）遗传因素

结节病的临床表型以及患病的种族差异提示有遗传因素的作用，家族和病例对照研究证实与结节病易感和表型关系最为密切的基因位于 6 号染色体的 MHC 区域。其他候选基因如细胞因子、化学趋化因子受体等均不具备可重复性，功能的有效性未能得到证实。

（二）环境因素

伯氏疏螺旋体（Borrelia burgdorferi）、痤疮丙酸杆菌（Propionibacterium acne）、结核和其他分枝杆菌等作为结节病的可能病因没有被证实。迄今没有感染性病因或其他因素被一致证明与结节病的发病相关。

（三）免疫机制

结节病以受累脏器，尤其是肺脏的非干酪样坏死性肉芽肿为病理特点，病变组织聚集大量激活的 Th1 型 $CD4^+$ T 细胞和巨噬细胞是其特征性免疫异常表现。

结节病的确切病因和发病机制还不清楚。目前观点是遗传易感者受特定的环境抗原刺激，抗原呈递细胞吞噬处理抗原，经Ⅱ类白细胞相关抗原（HLA）分子传递到 $CD4^+$细胞的 T 细胞受体（TCR），诱发受累脏器局部产生 Th1 型免疫反应，导致细胞聚集、增生、分化和肉芽肿形成；同时产生的白介素（IL）-2、IL-12、IL-18、IFN-γ、肿瘤坏死因子-α 等细胞因子和化学趋化因子促进肉芽肿形成。

【病理】

结节病的特征性病理改变是非干酪样上皮样细胞性肉芽肿，主要由高分化的单核吞噬细胞（上皮样细胞和巨噬细胞）和淋巴细胞组成。巨噬细胞可以有包涵体如舒曼小体（Schauman bodies）和星状小体（asteroid bodies）。肉芽肿的中心主要是 $CD4^+$淋巴细胞，而外周主要是 $CD8^+$ 淋巴细胞。结节病性肉芽肿或消散，或发展成纤维化。肺脏 75% 的肉芽肿沿淋巴管分布，接近

笔记

或位于支气管血管鞘、胸膜下或小叶间隔，开胸肺活检或尸检发现半数以上累及血管。

【临床表现】

结节病的临床过程表现多样，与起病的急缓和脏器受累的不同以及肉芽肿的活动性有关，还与种族和地区有关。

（一）急性结节病

急性结节病（Löfgren syndrome）表现为双肺门淋巴结肿大，关节炎和结节性红斑，常伴有发热、肌肉痛、不适。85%的患者于一年内自然缓解。

（二）亚急性/慢性结节病

约50%的亚急性/慢性结节病无症状，为体检或胸片偶尔发现。

1. 系统症状 约1/3患者可以有非特异性表现如发热、体重减轻、无力、不适和盗汗。

2. 胸内结节病 90%以上的结节病累及肺脏。临床表现隐匿，30%～50%有咳嗽、胸痛或呼吸困难，20%有气道高反应性或伴喘鸣音。

3. 胸外结节病

（1）淋巴结：30%～40%能触及淋巴结肿大，不融合，可活动，无触痛，不形成溃疡和窦道，以颈、腋窝、肱骨内上髁、腹股沟淋巴结最常受累。

（2）皮肤：25%累及皮肤，表现皮肤结节性红斑（多位于下肢伸侧，6～8周内消散）、冻疮样狼疮（lupus pernio）和皮下结节等。

（3）眼：11%～83%累及眼部，以葡萄膜炎最常见。

（4）心脏：尸检发现30%累及心脏，但临床只发现5%，主要表现为心律失常、心力衰竭或猝死。

（5）内分泌：2%～10%有高钙血症，高尿钙的发生率大约是其3倍。高钙血症与激活的巨噬细胞和肉芽肿1,25-$(OH)_2D_3$的产生调节障碍有关。

（6）其他系统：肌肉、骨骼、神经、腮腺、肝脏、胃肠、血液、肾脏以及生殖系统等都可受累。

【辅助检查】

（一）影像学检查

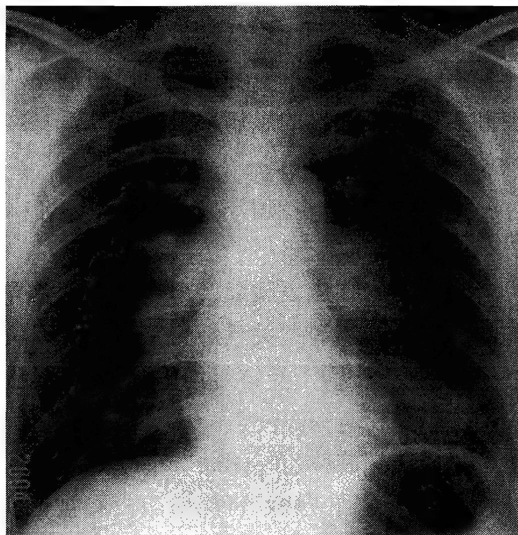


图2-9-4 结节病Ⅰ期的胸部X线征象
36岁患者，体检胸片发现双侧肺门淋巴结肿大，诊断结节病Ⅰ期

1. 胸部X线检查 90%以上的患者表现X线胸片异常，胸片是提示诊断的敏感工具，双侧肺门淋巴结肿大（BHL）（伴或不伴右侧气管旁淋巴结肿大）是最常见的征象（图2-9-4）。临床上通常根据后前位X线胸片对结节病进行分期（表2-9-3），目前对这种分期尚存在争议。

表2-9-3 结节病的胸部X线分期

分期	表现
0	无异常X线表现
Ⅰ	双侧肺门淋巴结肿大，无肺部浸润影
Ⅱ	双侧肺门淋巴结肿大，伴肺部网状、结节状或片状浸润影
Ⅲ	肺部网状、结节状或片状浸润影，无双侧肺门淋巴结肿大
Ⅳ	肺纤维化，蜂窝肺，肺大泡，肺气肿

笔记

2. **胸部 CT/HRCT**　HRCT 的典型表现为沿着支气管血管束分布的微小结节，可融合成球。其他异常有磨玻璃样变、索条带影、蜂窝肺、牵拉性支气管扩张以及血管或支气管的扭曲或变形。病变多侵犯上叶，肺底部相对正常。可见气管前、气管旁、主动脉旁和隆突下区的淋巴结肿大（图 2-9-5）。

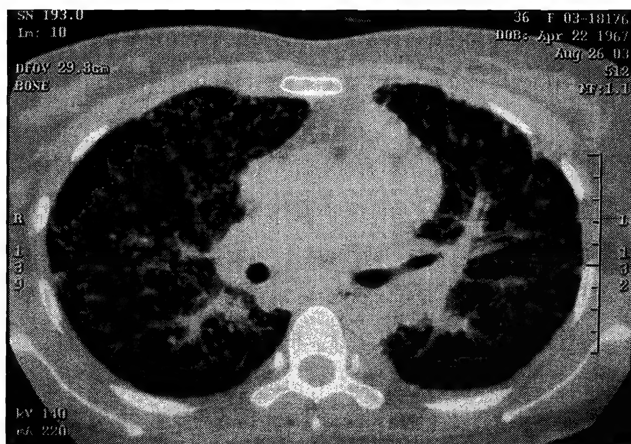


图 2-9-5　结节病的胸部 HRCT 表现

显示许多微小结节沿淋巴管走行，位于支气管血管旁间质、小叶间隔和胸膜下。纵隔和肺门淋巴结肿大

3. **^{67}Ga 核素显像**　肉芽肿活性巨噬细胞摄取^{67}Ga 明显增加，肉芽肿性病变可被^{67}Ga 显示，除显示 Panda 和 Lambda 图像具有诊断意义外，通常无诊断特异性，但可以帮助判断结节病的活动性。

（二）肺功能试验

80% 以上的Ⅰ期结节病患者的肺功能正常。Ⅱ期或Ⅲ期结节病的肺功能异常者占 40% ~ 70%，特征性变化是限制性通气功能障碍和弥散量降低及氧合障碍。约 1/3 以上的患者同时有气流受限。

（三）纤维支气管镜与支气管肺泡灌洗

支气管镜下可以见到因隆突下淋巴结肿大所致的气管隆突增宽，气管和支气管黏膜受累所致的黏膜结节。BALF 检查主要显示淋巴细胞增加，CD4/CD8 的比值增加（>3.5）。结节病可以通过支气管黏膜活检、TBLB、经支气管淋巴结针吸（transbronchial needle aspiration，TBNA）和支气管内超声引导（endobronchial ultrasonography，EBUS）活检得到诊断，这些检查的诊断率较高，风险低，成为目前肺结节病的重要确诊手段。一般不需要纵隔镜或外科肺活检。

（四）血液检查

ACE 由结节病肉芽肿的内上皮细胞产生，血清 ACE 水平反映体内肉芽肿负荷，可以辅助判断疾病活动性，因缺乏足够的敏感性和特异性，不能作为诊断指标。其他疾病活动指标包括血清可溶性白介素-2 受体（sIL-2R）、血钙增高等。

（五）结核菌素试验

对 PPD 5TU 的结核菌素皮肤试验无或弱反应是结节病的特点，可以用来鉴别结核和结节病。

【诊断】

结节病的诊断应符合三个条件：①临床和胸部影像表现与结节病相符合；②活检证实有非干酪样坏死性类上皮肉芽肿；③除外其他原因。

建立诊断以后，还需要判断疾病累及的脏器范围、分期（如上述）和活动性。活动性判断缺

笔记

乏严格的标准。起病急、临床症状明显、病情进展较快、重要脏器受累、血清 ACE 增高等提示属于活动期。

【鉴别诊断】

应与下列疾病鉴别。

(一)肺门淋巴结结核

患者较年轻,结核菌素试验多阳性。肺门淋巴结肿大一般为单侧性,有时伴有钙化,可见肺部原发病灶。CT 可见淋巴结中心区有坏死。

(二)淋巴瘤

多有发热、消瘦、贫血、胸腔积液等。常累及上纵隔、隆突下等处的纵隔淋巴结,大多为单侧或双侧不对称肿大,淋巴结可呈现融合。结合其他检查及活组织检查可作鉴别。

(三)肺门转移性肿瘤

肺癌和肺外肿瘤转移至肺门淋巴结,皆有相应的症状和体征。对可疑原发灶进行进一步的检查可助鉴别。

(四)其他肉芽肿病

过敏性肺炎、铍肺、硅沉着病以及感染性、化学性因素所致的肉芽肿,结合临床资料及相关检查的综合分析有助于与结节病进行鉴别。

【治疗】

结节病的自然缓解率在Ⅰ期是 55% ~90%,Ⅱ期 40% ~70%,Ⅲ期 10% ~20%。因此,无症状和肺功能正常的Ⅰ期结节病无需治疗;无症状和病情稳定的Ⅱ期和Ⅲ期,肺功能轻微异常,也不需要治疗。结节病出现明显的肺内或肺外症状,尤其累及心脏、神经系统等,需要使用全身糖皮质激素治疗。常用泼尼松 0.5mg/(kg·d),连续 4 周,随病情好转逐渐减量至维持量,通常 5 ~10mg。疗程 6 ~24 个月。长期服用糖皮质激素者,应严密观察激素的不良反应。当糖皮质激素不能耐受或治疗无效,可考虑使用其他免疫抑制剂如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤,甚至英夫利昔单抗(infliximab)。结节病的复发率较高,因此,结节病治疗结束后也需要每 3 ~6 个月随访一次,至少 3 年或直至病情稳定。

【预后】

预后与结节病的临床类型有关。急性起病者,经治疗或自行缓解,预后较好;而慢性进行性、多个脏器功能损害、肺广泛纤维化等则预后较差,总病死率 1% ~5%。死亡原因常为呼吸功能不全或心脏、中枢神经系统受累所致。

第四节 其他间质性肺疾病

一、过敏性肺炎

过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis,HP)也称外源性过敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis,EAA),是指易感个体反复吸入有机粉尘抗原后诱发的一种主要通过细胞免疫和体液免疫反应介导的肺部炎症反应性疾病。以淋巴细胞渗出为主的慢性间质性肺炎,细胞性细支气管炎(气道中心炎症)和散在分布的非干酪样坏死性肉芽肿为特征性病理改变。农民肺是 HP 的典型形式,是农民吸入霉干草中的嗜热放线菌或热吸水链霉菌孢子所致。吸入含动物蛋白的羽毛和排泄物尘埃引起饲鸟者肺(如鸽子肺、鹦鹉肺),生活在有嗜热放线菌污染的空调或湿化器的环境引起的空调器肺等。各种病因所致 HP 的临床表现相同,可以是急性、亚急性或慢性。

急性形式是最常见和具有特征的表现形式。一般在职业或家居环境抗原接触后 4 至 8 小时出现畏寒、发热、全身不适伴胸闷、呼吸困难和咳嗽。如果脱离抗原接触,病情可于 24 至 48 小时

笔记

内恢复。如果持续暴露，反复急性发作导致几周或几个月内逐渐出现持续进行性发展的呼吸困难，伴体重减轻，表现为亚急性形式。慢性形式是长期暴露于低水平抗原或急性或亚急性反复发作后的结果，主要表现为进行性发展的呼吸困难伴咳嗽和咳痰及体重减轻，肺底部可以闻及吸气末 Velcro 啰音，少数有杵状指（趾）。

根据明确的抗原接触史，典型的症状发作特点，胸部 HRCT 具有细支气管中心结节、斑片磨玻璃影间或伴实变，气体陷闭形成的马赛克征象等特征性表现，BALF 检查显示明显增加的淋巴细胞，可以做出明确的诊断。TBLB 取得的病理资料能进一步支持诊断，通常不需要开胸肺活检。

根本的治疗措施是脱离或避免抗原接触。急性重症伴有明显的肺部渗出和低氧血症，激素治疗有助于影像学和肺功能明显改善。

二、嗜酸粒细胞性肺炎

嗜酸粒细胞性肺炎是一种以肺部嗜酸粒细胞浸润伴有或不伴有外周血嗜酸粒细胞增多为特征的临床综合征，既可以是已知原因所致，如 Loeffler 综合征、热带肺嗜酸粒细胞增多、变异性支气管肺曲霉菌病、药物或毒素诱发，又可以是原因不明的疾病，如急性嗜酸粒细胞性肺炎、慢性嗜酸粒细胞性肺炎、变应性肉芽肿血管炎。

慢性嗜酸粒细胞性肺炎（CEP）的发病原因不明，最常发生于中年女性，通常于数周或数月内出现呼吸困难、咳嗽、发热、盗汗、体重减轻和喘鸣，呈现亚急性或慢性病程。X 线胸片的典型表现有肺外带的致密肺泡渗出影，中心带清晰，这种表现称作“肺水肿反转形状（photographic negative of pulmonary edema）”，而且渗出性病变多位于上叶。80% 的患者有外周血嗜酸粒细胞增多，血清 IgE 增高也常见。如果患者有相应的临床和影像学特征，BALF 嗜酸粒细胞大于 40%，高度提示嗜酸粒细胞性肺炎。治疗主要采用糖皮质激素。

三、肺朗汉斯细胞组织细胞增生症

肺朗汉斯细胞组织细胞增生症（PLCH）是一种吸烟相关的 ILD，多发生于成年人，临床罕见。特征性的病理改变为以呈细支气管中心分布的朗汉斯细胞渗出形成肉芽肿，机化形成“星形”纤维化病灶伴囊腔形成。起病隐匿，表现为咳嗽和呼吸困难，1/4 为胸部影像偶然发现，也有部分患者因气胸就诊发现。X 线胸片显示结节或网格结节样渗出性病变，常分布于上叶和中叶肺，肋膈角清晰。HRCT 特征性地表现为多发的管壁厚薄不等的不规则囊腔，早期多伴有细支气管周围结节（直径 1 ~ 4mm），主要分布于上、中肺野。主要涉及上、中肺野的多发性囊腔和结节或 BALF 朗汉斯细胞（OKT6 或抗 CD1a 抗体染色阳性）超过 5%，高度提示 PLCH 的诊断。治疗须首先劝告患者戒烟；对于严重或进行性加重的患者，尽管已经戒烟，还需要应用糖皮质激素。

四、肺淋巴管平滑肌瘤病

肺淋巴管平滑肌瘤病（PLAM）是一种临床罕见病，可以散发，也可以伴发于遗传疾病复合型结节性硬化病（tuberous sclerosis complex，TSC）。散发的 PLAM 几乎只发生于育龄妇女。病理学以肺泡壁、细支气管壁和血管壁的类平滑肌细胞（LAM 细胞，$HMB\text{-}45^+$）呈弥漫性或结节性增生，导致局限性肺气肿或薄壁囊腔形成，最终导致广泛的蜂窝肺为特征。

临床上主要表现为进行性加重的呼吸困难、反复出现的气胸和乳糜胸，偶有咯血。肺功能呈现气流受限和气体交换障碍，有时伴有限制性通气功能障碍。胸部 HRCT 特征性地显示大小不等的薄壁囊腔（直径 2 ~ 20mm）弥漫性分布于两侧肺脏。PLAM 与 PLCH 在 CT 上的主要区别是 PLCH 一般不影响肋膈角，囊腔壁更厚，疾病早期有更多的结节。

对于 PLAM 尚无有效的治疗方法。目前临床上还在使用的孕激素治疗并没有研究证实有

笔记

效。近来研究显示免疫抑制剂雷帕霉素可以使一些患者的肺功能稳定或改善。终末期 PLAM 可以考虑肺移植。

五、肺泡蛋白沉着症

肺泡蛋白沉着症（pulmonary alveolar proteinosis，PAP）以肺泡腔内积聚大量的表面活性物质为特征，主要是由于体内存在的抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）自身抗体导致肺泡巨噬细胞对表面活性物质的清除障碍所致。隐匿起病，10% ~30% 诊断时无症状。常见症状是呼吸困难伴咳嗽，偶有咳痰。X 线胸片显示两侧弥漫性的肺泡渗出，分布于肺门周围，形成“蝴蝶（butterfly）”样图案。经常是广泛的肺部渗出与轻微的临床症状不相符合，胸部 HRCT 特征性的表现：①磨玻璃影与正常肺组织截然分开，形成“地图（geographic）”样图案；②小叶间隔和小叶内间隔增厚，形成多边形或“不规则铺路石（crazy paving）”样图案。特征性生理功能改变是肺内分流导致的严重低氧血症。BAL 回收液特征性地表现奶白色，稠厚且不透明，静置后沉淀分层，BALF 细胞或 TBLB 组织的过碘酸雪夫（PAS）染色阳性和阿辛蓝染色阴性可以证实诊断。

1/3 的患者可以自行缓解。对于有明显呼吸功能障碍的患者，全肺灌洗是首选和有效的治疗。近来发现部分患者对 GM-CSF 替代治疗的反应良好。

六、特发性肺含铁血黄素沉着症

特发性肺含铁血黄素沉着症（idiopathic pulmonary hemosiderosis，IPH）的发病原因不明，多发生于儿童和青少年，以反复发作的弥漫性肺泡出血，导致咯血、呼吸困难和缺铁性贫血为临床特点。胸部 X 线的典型表现是两肺中、下肺野弥漫性分布的边缘不清的斑点状阴影。

诊断主要根据发复的咯血、肺内弥漫分布的边缘不清的斑点状阴影及继发的缺铁性贫血做出初步诊断。常规进行 BAL 检查确诊有无肺泡出血，并可以发现隐匿性出血。BALF 发现游离红细胞或含吞噬红细胞的肺泡巨噬细胞提示近期肺泡出血，发现许多含铁血黄素巨噬细胞提示远期肺泡出血。同时也应该常规检测循环自身免疫抗体（如 anti-GBM、ANCA、ANA、RF 等）以除外其他原因所致的弥漫性肺泡出血。

一般而言，IPH 的临床过程比较轻，尤其在成年人，25% 可以自行缓解。但是弥漫性肺泡出血可导致死亡。治疗以支持治疗为主。糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺治疗对于改善急性加重期的预后和预防反复出血有益，但是尚无确定的疗效判断指征。

（代华平）

笔记

第十章　肺血栓栓塞症

肺栓塞(pulmonary embolism)是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为其发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism,PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。

肺血栓栓塞症为肺栓塞最常见的类型,是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征的疾病。引起 PTE 的血栓主要来源于深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)。DVT 与 PTE 实质上为一种疾病过程在不同部位、不同阶段的表现,两者合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)。

【流行病学】

PTE 和 DVT 的发病率较高,病死率亦高,已经构成了世界性的重要医疗保健问题。欧美国家 DVT 和 PTE 的年发病率分别约为 1.0‰和 0.5‰。美国 VTE 的年新发病例数超过 60 万,其中 PTE 患者 23.7 万,DVT 患者 37.6 万,因 VTE 死亡的病例数超过 29 万。欧盟国家 VTE 的年新发病例数超过 150 万,其中 PTE 患者 43.5 万,DVT 患者 68.4 万,因 VTE 死亡的病例数超过 54 万。未经治疗的 PTE 的病死率为 25% ~30%。

过去我国医学界曾将 PTE 视为“少见病”,随着对该疾病认识的深入以及诊断技术的提高,现在这种观念已被彻底改变。近年来国内 VTE 的诊断例数迅速增加,来自国内 60 家大型医院的统计资料显示,住院患者中 PTE 的比例从 1997 年的 0.26‰上升到 2008 年的 1.45‰。尽管如此,由于 PTE 的症状缺乏特异性,确诊需特殊的检查技术,故 PTE 的检出率偏低,临床上仍存在较严重的漏诊和误诊现象,对此应当给予充分关注。

【危险因素】

DVT 和 PTE 具有共同的危险因素,即 VTE 的危险因素,包括任何可以导致静脉血液淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态的因素,即 Virchow 三要素。具体可以分为原发性和继发性两类(表 2-10-1)。原发性危险因素多与遗传变异相关,常引起患者反复静脉血栓形成和栓塞。

表 2-10-1　静脉血栓栓塞症的危险因素(括号内数字为该人群中发生 VTE 的百分率)

原发性(遗传性)	继发性(获得性)	
抗凝血酶缺乏	创伤/骨折	血小板异常
先天性异常纤维蛋白原血症	髋部骨折(50% ~75%)	克罗恩病(Crohn disease)
血栓调节蛋白(thrombomodulin)异常	脊髓损伤(50% ~100%)	充血性心力衰竭(>12%)
高同型半胱氨酸血症	外科手术后	急性心肌梗死(5% ~35%)
抗心磷脂抗体综合征	疝修补术(5%)	恶性肿瘤
(anticardiolipin antibodys syndrome)	腹部大手术(15% ~30%)	肿瘤静脉内化疗
纤溶酶原激活物抑制因子过量	冠脉搭桥术(3% ~9%)	肥胖
凝血酶原 20210A 基因变异(罕见)	脑卒中(30% ~60%)	因各种原因的制动/长期卧床
Ⅻ因子缺乏	肾病综合征	长途航空或乘车旅行
V因子 Leiden 突变(活性蛋白 C 抵抗)	中心静脉插管	口服避孕药
纤溶酶原缺乏	慢性静脉功能不全	真性红细胞增多症
纤溶酶原不良血症	吸烟	巨球蛋白血症
蛋白 S 缺乏	妊娠/产褥期	植入人工假体
蛋白 C 缺乏	血液黏滞度增高	高龄

笔记

如患者特别是40岁以下的患者无明显诱因反复发生DVT和PTE,或发病呈家族聚集倾向,应注意做相关原发性危险因素的检查。继发性危险因素是指后天获得的易发生DVT和PTE的多种病理和病理生理改变。上述危险因素既可以单独存在,也可以同时存在、协同作用。年龄是独立的危险因素,随着年龄的增长,DVT和PTE的发病率逐渐增高。

【病理和病理生理】

引起PTE的血栓可以来源于下腔静脉径路、上腔静脉径路或右心腔,其中大部分来源于下肢深静脉,特别是从腘静脉上端到髂静脉段的下肢近端深静脉(约占50%~90%)。PTE的形成机制见图2-10-1。

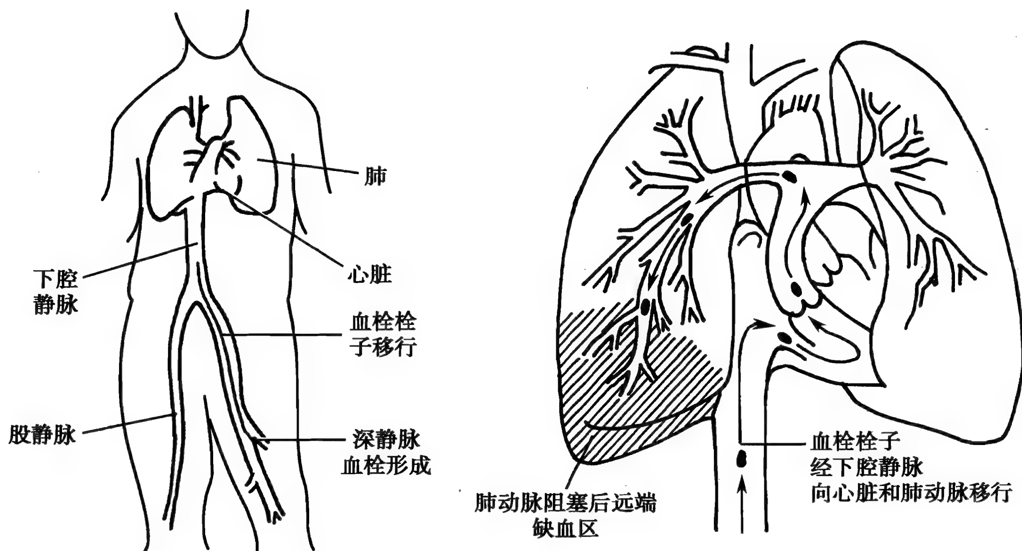


图2-10-1 PTE的形成机制

外周深静脉血栓形成后脱落,随静脉血流移行至肺动脉内,形成肺动脉内血栓栓塞

肺动脉血栓栓塞既可以是单一部位的,也可以是多部位的。病理检查发现多部位或双侧性的血栓栓塞更为常见。影像学发现栓塞更易发生于右侧和下肺叶。PTE发生后,栓塞局部可能继发血栓形成,参与发病过程。

（一）血流动力学改变

栓子阻塞肺动脉及其分支达一定程度后,通过机械阻塞作用,加之神经体液因素和低氧所引起的肺动脉收缩,导致肺血管阻力(PVR)增加,肺动脉压升高;右心室后负荷增加,右心室壁张力增高,右心室扩大,可引起右心功能不全;右心扩大致室间隔左移,使左心室功能受损,导致心输出量下降,进而可引起体循环低血压甚至休克;主动脉内低血压和右心室压升高,使冠状动脉灌注压下降,心肌血流减少,特别是右心室内膜下心肌处于低灌注状态,加之PTE时心肌耗氧增加,可致心肌缺血,诱发心绞痛。右心室心肌耗氧量增加和右心室冠状动脉灌注压下降相互作用,导致右心室缺血和功能障碍,并且可能产生恶性循环最终导致死亡。

（二）气体交换障碍

栓塞部位肺血流减少,肺泡无效腔量增大;肺内血流重新分布,通气/血流比例失调;右心房压升高可引起未闭合的卵圆孔开放,产生心内右向左分流;神经体液因素引起支气管痉挛;栓塞部位肺泡表面活性物质分泌减少;毛细血管通透性增高,间质和肺泡内液体增多或出血;肺泡萎陷,呼吸面积减小;肺顺应性下降,肺体积缩小并可出现肺不张;累及胸膜,可出现胸腔积液。以上因素导致呼吸功能不全,出现低氧血症和代偿性过度通气(低碳酸血症)或相对性肺泡低通气。

笔记

(三)肺梗死

肺动脉发生栓塞后,若其支配区的肺组织因血流受阻或中断而发生坏死,称为肺梗死(pulmonary infarction)。由于肺组织同时接受肺动脉、支气管动脉和肺泡内气体三重氧供,故肺栓塞时只有约15%的患者出现肺梗死。一般只有在患有基础心肺疾病或病情严重影响到肺组织的多重氧供时才发生肺梗死。

(四)慢性血栓栓塞性肺动脉高压

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)指急性PTE后肺动脉内血栓未完全溶解,或PTE反复发生,出现血栓机化、肺血管管腔狭窄甚至闭塞,导致肺血管阻力增加、肺动脉压力进行性增高、右心室肥厚甚至右心衰竭。

栓塞所致病情的严重程度取决于以上机制的综合和相互作用。栓子的大小和数量、多个栓子的递次栓塞间隔时间、是否同时存在其他心肺疾病、个体反应的差异及血栓溶解的快慢对发病过程有重要影响。

【临床表现】

(一)症状

PTE的症状多样,缺乏特异性。可以从无症状、隐匿,到血流动力学不稳定,甚或发生猝死。

常见症状有:①不明原因的呼吸困难及气促,尤以活动后明显,为PTE最多见的症状;②胸痛,包括胸膜炎性胸痛或心绞痛样疼痛;③晕厥,可为PTE的唯一或首发症状;④烦躁不安、惊恐甚至濒死感;⑤咯血,常为小量咯血,大咯血少见;⑥咳嗽、心悸等。各病例可出现以上症状的不同组合。临床上有时出现所谓"三联征",即同时出现呼吸困难、胸痛及咯血,但仅见于约20%的患者。

(二)体征

1. 呼吸系统体征 以呼吸急促最常见。另有发绀,肺部哮鸣音和(或)细湿啰音,或胸腔积液的相应体征。

2. 循环系统体征 包括心动过速,血压变化,严重时可出现血压下降甚至休克,颈静脉充盈或搏动,肺动脉瓣区第二音亢进($P_2>A_2$)或分裂,三尖瓣区收缩期杂音。

3. 其他 可伴发热,多为低热,少数患者可有中度(38℃)以上的发热。

(三)DVT的症状与体征

主要表现为患肢肿胀、周径增粗、疼痛或压痛、皮肤色素沉着,行走后患肢易疲劳或肿胀加重。但需注意,半数以上的下肢DVT患者无自觉症状和明显体征。

应测量双侧下肢的周径来评价其差别。大、小腿周径的测量点分别为髌骨上缘以上15cm处,髌骨下缘以下10cm处。双侧相差>1cm即考虑有临床意义。

【诊断】

诊断PTE的关键是提高意识,诊断一般按疑诊、确诊、求因三个步骤进行。

(一)根据临床情况疑诊PTE(疑诊)

如患者出现上述临床症状、体征,特别是存在前述危险因素的病例出现不明原因的呼吸困难、胸痛、晕厥、休克,或伴有单侧或双侧不对称性下肢肿胀、疼痛等,应进行如下检查。

1. 血浆D-二聚体(D-dimer) 是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为一个特异性的纤溶过程标记物。通常采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,D-二聚体界值为500μg/L。急性PTE时升高,但因特异性差,对PTE无诊断价值。若其含量低于500μg/L,则对PTE有重要的排除诊断价值。

2. 动脉血气分析 常表现为低氧血症、低碳酸血症,肺泡-动脉血氧分压差[$P_{(A-a)}O_2$]增大,部分患者的血气结果可以正常。

3. 心电图 大多数病例呈非特异性的心电图异常。最常见的改变为窦性心动过速。当有

笔记

肺动脉及右心压力升高时，可出现 $V_1 \sim V_2$甚或 V_4的 T 波倒置和 ST 段异常、$S_I Q_{III} T_{III}$征（即Ⅰ导S波加深，Ⅲ导出现 Q/q 波及 T 波倒置）、完全或不完全性右束支传导阻滞、肺型 P 波、电轴右偏及顺钟向转位等。对心电图改变需作动态观察，注意与急性冠状动脉综合征相鉴别。

4. X 线胸片 可显示：①肺动脉阻塞征：区域性肺纹理变细、稀疏或消失，肺野透亮度增加；②肺动脉高压征及右心扩大征：右下肺动脉干增宽或伴截断征，肺动脉段膨隆以及右心室扩大；③肺组织继发改变：肺野局部片状阴影，尖端指向肺门的楔形阴影，肺不张或膨胀不全，肺不张侧可见横膈抬高，有时合并少至中量胸腔积液。

5. 超声心动图 对提示 PTE 和除外其他心血管疾患以及进行急性 PTE 危险度分层有重要价值。对于严重的 PTE 病例，超声心动图检查发现右心室功能障碍（right ventricular dysfunction）的一些表现，可提示或高度怀疑 PTE。若在右心房或右心室发现血栓，同时患者临床表现符合 PTE，即可作出诊断。超声检查偶可因发现肺动脉近端的血栓而确诊。超声检查符合下述两项指标时即可诊断右心室功能障碍：①右心室扩张；②右心室壁运动幅度减低；③吸气时下腔静脉不萎陷；④三尖瓣反流压差>30mmHg。而右心室壁增厚（>5mm）对于提示是否存在 CTEPH 有重要意义。

6. 下肢深静脉检查 下肢为 DVT 最多发部位，超声检查为诊断 DVT 最简便的方法。另外，放射性核素或 X 线静脉造影、CT 静脉造影（CTV）、MRI 静脉造影（MRV）等对于明确是否存在 DVT 亦具有重要价值。

（二）对疑诊病例进一步明确诊断（确诊）

在临床表现和初步检查提示 PTE 的情况下，应安排 PTE 的确诊检查，包括以下 4 项，其中 1 项阳性即可明确诊断。

1. 螺旋 CT 是 PTE 的一线确诊手段。采用特殊操作技术进行 CT 肺动脉造影（CTPA），能够准确发现段以上肺动脉内的血栓。①直接征象：肺动脉内的低密度充盈缺损，部分或完全包围在不透光的血流之间（轨道征），或者呈完全充盈缺损，远端血管不显影；②间接征象：肺野楔形密度增高影，条带状高密度区或盘状肺不张，中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失（图 2-10-2）。

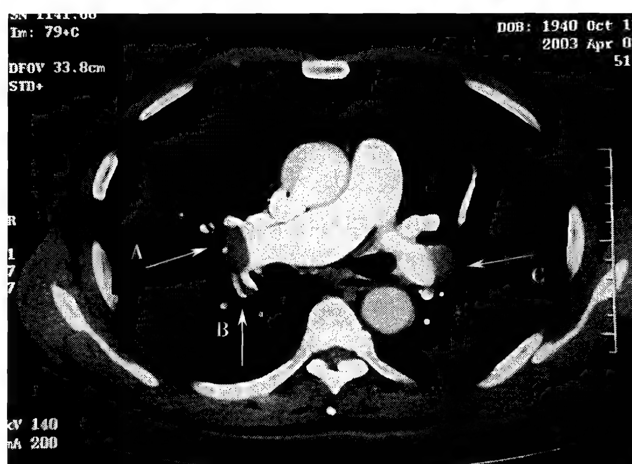


图 2-10-2 CTPA（右肺动脉层面）

右肺动脉远端血栓（A）延续到右肺下叶背段动脉内（B）；左肺动脉远端外侧壁附壁血栓（C）

2. 放射性核素肺通气/血流灌注（V/Q）显像 是 PTE 的重要诊断方法。典型征象是呈肺段分布的肺血流灌注缺损，并与通气显像不匹配。一般可将 V/Q 显像结果分为三类：①高度可能：其征象为至少 2 个或更多肺段的局部灌注缺损，而该部位通气良好或 X 线胸片无异常；②正

笔记

常或接近正常;③非诊断性异常:其征象介于高度可能与正常之间。若结果呈高度可能,具有诊断意义。V/Q 显像对于远端肺栓塞诊断价值更高,且可用于肾功能不全和碘造影剂过敏患者。新近发展的 V/Q 断层显像(V/Q SPECT)诊断 PTE 的准确性更高,定位、定量更精确,敏感性 96% ~99%,特异性 91% ~98%。

3. 磁共振成像和磁共振肺动脉造影(magnetic resonance imaging/pulmonary angiography, MRI/MRPA)　MRPA 可以直接显示肺动脉内的栓子及 PTE 所致的低灌注区,可确诊 PTE,但对肺段以下水平的 PTE 诊断价值有限。可用于肾功能严重受损、对碘造影剂过敏或妊娠患者。

4. 肺动脉造影(pulmonary angiography)　为 PTE 诊断的经典与参比方法。其敏感性约为 98%,特异性为 95% ~98%。直接征象有肺动脉内造影剂充盈缺损,伴或不伴轨道征的血流阻断;间接征象有肺动脉造影剂流动缓慢,局部低灌注,静脉回流延迟或消失等。肺动脉造影是一种有创性检查,发生致命性或严重并发症的可能性分别为 0.1% 和 1.5%,应严格掌握适应证。

(三) 寻找 PTE 的成因和危险因素(求因)

1. 明确有无 DVT　对某一病例只要疑诊 PTE,无论其是否有 DVT 症状,均应进行下肢深静脉加压超声等检查,以明确是否存在 DVT 及栓子的来源。

2. 寻找发生 DVT 和 PTE 的诱发因素　如制动、创伤、肿瘤、长期口服避孕药等。同时要注意患者有无易栓倾向,尤其是对于年龄小于 40 岁,复发性 PTE 或有突出 VTE 家族史的患者,应考虑易栓症的可能性,应进行相关原发性危险因素的检查。对不明原因的 PTE 患者,应对隐源性肿瘤进行筛查。

【PTE 的临床分型】

(一) 急性肺血栓栓塞症

1. 高危(大面积)PTE　临床上以休克和低血压为主要表现,即体循环动脉收缩压 <90mmHg,或较基础值下降幅度≥40mmHg,持续 15 分钟以上。须除外新发生的心律失常、低血容量或感染中毒症所致的血压下降。此型患者病情变化快,预后差,临床病死率>15%,需要积极予以治疗。

2. 中危(次大面积)PTE　血流动力学稳定,但存在右心功能不全和(或)心肌损伤。右心功能不全的诊断标准:临床上出现右心功能不全的表现,超声心动图提示存在右心室功能障碍,或脑钠肽(BNP)升高(>90pg/ml)或 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)升高(>500pg/ml)。心肌损伤:心电图 ST 段升高或压低,或 T 波倒置;cTNI 升高(>0.4ng/ml)或 cTNT 升高(>0.1ng/ml)。此型患者可能出现病情恶化,临床病死率为 3% ~15%,故需密切监测病情变化。

3. 低危(非大面积)PTE　血流动力学稳定,无右心功能不全和心肌损伤。临床病死率 <1%。

(二) 慢性血栓栓塞性肺动脉高压

CTEPH 常表现为呼吸困难、乏力、运动耐量下降。多可追溯到呈慢性、进行性发展的肺动脉高压的相关临床表现,后期出现右心衰竭;影像学检查证实肺动脉阻塞,经常呈多部位、较广泛的阻塞,可见肺动脉内贴血管壁、环绕或偏心分布、有钙化倾向的团块状物等慢性血栓栓塞征象;常可发现 DVT 的存在;右心导管检查示静息肺动脉平均压>25mmHg;超声心动图检查示右心室壁增厚,符合慢性肺源性心脏病的诊断标准。

【鉴别诊断】

(一) 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

一部分 PTE 患者因血流动力学变化,可出现冠状动脉供血不足,心肌缺氧,表现为胸闷、心绞痛样胸痛,心电图有心肌缺血样改变,易误诊为冠心病所致心绞痛或心肌梗死。冠心病有其自身发病特点,冠脉造影可见冠状动脉粥样硬化、管腔阻塞证据,心肌梗死时心电图和心肌酶水平有相应的特征性动态变化。需注意,PTE 与冠心病有时可合并存在。

笔记

（二）肺炎

当 PTE 有咳嗽、咯血、呼吸困难、胸膜炎样胸痛，出现肺不张、肺部阴影，尤其同时合并发热时，易被误诊为肺炎。肺炎有相应肺部和全身感染的表现，如咳脓性痰伴寒战、高热，外周血白细胞和中性粒细胞比例增加等，抗菌素治疗有效。

（三）主动脉夹层

PTE 可表现胸痛，需与主动脉夹层相鉴别。后者多有高血压，疼痛较剧烈，胸片常显示纵隔增宽，心血管超声和胸部 CT 造影检查可见主动脉夹层征象。

（四）表现为胸腔积液的鉴别

PTE 患者可出现胸膜炎样胸痛，合并胸腔积液，需与结核、肺炎、肿瘤、心力衰竭等其他原因所致的胸腔积液相鉴别。

（五）表现为晕厥的鉴别

PTE 有晕厥时，需与迷走反射性、脑血管性晕厥及心律失常等其他原因所致的晕厥相鉴别。

（六）表现为休克的鉴别

PTE 所致的休克属心外梗阻性休克，表现为动脉血压低而静脉压升高，需与心源性、低血容量性、血容量重新分布性休克等相鉴别。

（七）慢性血栓栓塞性肺动脉高压的鉴别

CTEPH 有肺动脉压力高，伴右心肥厚和右心衰竭，需与特发性肺动脉高压等相鉴别。

【治疗方案及原则】

急性肺栓塞的处理原则是早期诊断，早期干预，根据患者的危险度分层选择合适的治疗方案和治疗疗程。

（一）一般处理与呼吸循环支持治疗

对高度疑诊或确诊 PTE 的患者，应进行严密监护，监测呼吸、心率、血压、心电图及血气的变化。卧床休息，保持大便通畅，避免用力，以免促进深静脉血栓脱落；可适当使用镇静、止痛、镇咳等相应的对症治疗。

采用经鼻导管或面罩吸氧，以纠正低氧血症。对于出现右心功能不全并血压下降者，可应用多巴酚丁胺和多巴胺及去甲肾上腺素等。

（二）抗凝治疗

为 PTE 和 DVT 的基本治疗方法，可以有效地防止血栓再形成和复发，为机体发挥自身的纤溶机制溶解血栓创造条件。抗凝药物主要有普通肝素（unfractionated heparin，UFH）、低分子肝素（low-molecular-weight heparins，LMWH）、磺达肝癸钠（fondaparinux）和华法林（warfarin）等。抗血小板药物的抗凝作用不能满足 PTE 或 DVT 的抗凝要求。

临床疑诊 PTE 时，如无禁忌证，即应开始抗凝治疗。

抗凝治疗前应测定基础活化部分凝血酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）及血常规（含血小板计数、血红蛋白）；应注意是否存在抗凝的禁忌证，如活动性出血、凝血功能障碍、未予控制的严重高血压等。对于确诊的 PTE 病例，大部分禁忌证属相对禁忌证。

1. **普通肝素** 予 3000～5000IU 或 80IU/kg 静脉注射，继之以 18IU/（kg·h）持续静脉滴注。测定 APTT，根据 APTT 调整剂量，尽快使 APTT 达到并维持于正常值的 1.5～2.5 倍。肝素亦可皮下注射给药，一般先予负荷量 3000～5000IU 静脉注射，然后按 250IU/kg 剂量每 12 小时皮下注射一次。调节注射剂量，使注射后 6～8 小时的 APTT 达到治疗水平。

肝素应用期间，应注意监测血小板，以防出现肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT）。若出现血小板迅速或持续降低达 30% 以上，或血小板计数 $<100\times10^9$/L，应停用肝素。

笔记

2. **低分子肝素** 必须根据体重给药（anti-Ⅹa IU/kg 或 mg/kg。不同 LMWH 的剂量不同，详

见下文),每日1~2次,皮下注射。对于大多数病例,按体重给药是有效的,不需监测APTT和调整剂量,但对过度肥胖或孕妇宜监测血浆抗Xa因子活性(plasma anti-Xa activity),并据此调整剂量。

各种LMWH的具体用法:①那曲肝素(Nadroparin)钙:86anti-Xa IU/kg皮下注射,每12小时1次,单次总量不超过17 100IU;②伊诺肝素(Enoxaparin)钠:1mg/kg皮下注射,每12小时1次,单次总量不超过180mg;③达肝素(Dalteparin)钠:100anti-Xa IU/kg皮下注射,每12小时1次,单次总量不超过18 000IU。不同厂家制剂需参照其产品使用说明。

3. 磺达肝癸钠 是一种小分子的合成戊糖,通过与抗凝血酶特异结合,介导对Xa因子的抑制作用,无HIT作用。可用于VTE的初始治疗,也可替代肝素用于出现HIT患者的抗凝治疗。应用方法:5mg(体重<50kg)、7.5mg(体重50~100kg)、10mg(体重>100kg),皮下注射,每日一次。

4. 华法林 在肝素/磺达肝癸钠开始应用后的第1天即可加用口服抗凝剂华法林,初始剂量为3.0~5.0mg。由于华法林需要数天才能发挥全部作用,因此与肝素需至少重叠应用5天,当国际标准化比率(INR)达到2.5(2.0~3.0)时,或PT延长至正常值的1.5~2.5倍时,持续至少24小时,方可停用肝素,单用华法林抗凝治疗,根据INR或PT调节其剂量。

抗凝治疗的持续时间因人而异。一般口服华法林的疗程至少为3个月。部分病例的危险因素短期可以消除,例如服雌激素或临时制动,疗程可能为3个月即可;对于栓子来源不明的首发病例,需至少给予6个月的抗凝;对复发性VTE、或危险因素长期存在者,抗凝治疗的时间应更为延长,达12个月或以上,甚至终生抗凝。

妊娠期间可用肝素或低分子肝素治疗。产后和哺乳期妇女可以服用华法林。

华法林的主要并发症是出血。华法林所致出血可以用维生素K拮抗。华法林有还可能引起血管性紫癜,导致皮肤坏死,多发生于治疗的前几周。

5. 新型抗凝药物 包括直接凝血酶抑制剂阿加曲班(argatroban)、达吡加群酯(dabigatran)以及直接Xa因子抑制剂利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)等。

(三)溶栓治疗

主要适用于高危(大面积)PTE病例(有明显呼吸困难、胸痛、低氧血症等)。对于部分中危(次大面积)PTE,若无禁忌证可考虑溶栓,次大面积PTE的溶栓适应证仍有待确定。对于血压和右心室运动功能均正常的低危病例,不宜溶栓。溶栓的时间窗一般定为14天以内,但若近期有新发PTE征象可适当延长。溶栓应尽可能在PTE确诊的前提下慎重进行。对有明确溶栓指征的病例宜尽早开始溶栓。

溶栓治疗的绝对禁忌证包括:活动性内出血和近期自发性颅内出血。相对禁忌证包括:2周内的大手术、分娩、有创检查如器官活检或不能压迫止血部位的血管穿刺;10天内的胃肠道出血;15天内的严重创伤;1个月内的神经外科或眼科手术;难于控制的重度高血压(收缩压>180mmHg,舒张压>110mmHg);3个月内的缺血性脑卒中;创伤性心肺复苏;血小板计数<100×10^9/L;抗凝过程中(如正在应用华法林);心包炎或心包积液;妊娠;细菌性心内膜炎;严重肝、肾功能不全;糖尿病出血性视网膜病变;高龄(年龄>75岁)等。对于致命性大面积PTE,上述绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证。

溶栓治疗的主要并发症是出血。最严重的是颅内出血,发生率约1%~2%,发生者近半数死亡。用药前应充分评估出血的危险性,必要时应配血,做好输血准备。溶栓前宜留置外周静脉套管针,以方便溶栓中取血监测,避免反复穿刺血管。

常用的溶栓药物有尿激酶(UK)、链激酶(SK)和重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)。溶栓方案与剂量:①尿激酶:2小时溶栓方案:按20 000IU/kg剂量,持续静脉滴注2小时;另可考虑负荷量4400IU/kg,静脉注射10分钟,随后以2200IU/(kg·h)持续静脉滴注12小时。②链激酶:

笔记



负荷量250 000IU，静脉注射30分钟，随后以100 000IU/h持续静脉滴注24小时。链激酶具有抗原性，故用药前需肌肉注射苯海拉明或地塞米松，以防止过敏反应。链激酶6个月内不宜再次使用。③rt-PA：50mg持续静注2小时。

使用尿激酶、链激酶溶栓期间不同时使用肝素治疗；但以rt-PA溶栓，在rt-PA注射结束后即可使用肝素。

溶栓治疗后，应每2～4小时测定一次APTT，当其水平降至正常值的2倍（≤60秒）时，即应启动规范的肝素治疗。

（四）肺动脉导管碎解和抽吸血栓

对于肺动脉主干或主要分支的高危（大面积）PTE，并存在以下情况者：溶栓治疗禁忌；经溶栓或积极的内科治疗无效；或在溶栓起效前（在数小时内）很可能会发生致死性休克。如果具备相当的专业人员和技术，可采用导管辅助去除血栓（导管碎解和抽吸肺动脉内巨大血栓），一般局部小剂量溶栓和机械碎栓联合应用。

（五）肺动脉血栓摘除术

风险大，病死率高，需要较高的技术条件，仅适用于经积极的内科治疗或导管介入治疗无效的紧急情况，如致命性肺动脉主干或主要分支堵塞的高危（大面积）PTE，有溶栓禁忌证，或在溶栓起效前（在数小时内）很可能会发生致死性休克。

（六）放置腔静脉滤器

对于急性PTE合并抗凝禁忌的患者，为防止下肢深静脉大块血栓再次脱落阻塞肺动脉，可考虑放置下腔静脉滤器。对于上肢DVT病例，还可应用上腔静脉滤器。置入滤器后如无禁忌证（出血风险去除），建议常规抗凝治疗，定期复查有无滤器上血栓形成。

（七）CTEPH的治疗

口服华法林抗凝治疗，根据INR调整剂量，维持INR 2～3。若阻塞部位处于手术可及的肺动脉近端，可考虑行肺动脉血栓内膜剥脱术；反复下肢深静脉血栓脱落者，可放置下腔静脉滤器。

【预防】

早期识别危险因素并早期进行预防是防止VTE发生的关键。对存在发生DVT-PTE危险因素的病例，宜根据临床情况采用相应的预防措施。主要方法有：①机械预防措施，包括梯度加压弹力袜、间歇充气压缩泵和静脉足泵等；②药物预防措施，包括低分子肝素，磺达肝癸钠、低剂量普通肝素、华法林等。对重点高危人群，应根据病情轻重、年龄、是否合并其他危险因素等来评估发生DVT-PTE的危险性以及出血的风险，给予相应的预防措施。

（王　辰）

笔记



第十一章 肺动脉高压与肺源性心脏病

肺动脉高压(pulmonary hypertension)是由多种已知或未知原因引起的肺动脉压异常升高的一种病理生理状态,血流动力学诊断标准为:在海平面、静息状态下,右心导管测量平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure,mPAP)≥25mmHg(1mmHg=0.133kPa)。

第一节 肺动脉高压的分类

以往将肺动脉高压分为“原发性”和“继发性”两类,随着认识的逐步深入,肺动脉高压的分类也在不断完善。2008年世界卫生组织(WHO)第4届肺动脉高压会议重新修订了肺动脉高压分类,共分为5大类:①动脉性肺动脉高压;②左心疾病所致肺动脉高压;③肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压;④慢性血栓栓塞性肺动脉高压;⑤未明多因素机制所致肺动脉高压(表2-11-1)。该分类考虑了病因或发病机制、病理与病理生理学特点,对于制订患者的治疗方案具有重要的指导意义。

表2-11-1 2008年WHO第四届肺动脉高压会议修订的肺动脉高压分类

1. 动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)
1.1 特发性(idiopathic)
1.2 遗传性(heritable)
1.2.1 骨形成蛋白受体2(bone morphogenetic protein receptor type 2,BMPR2)
1.2.2 激活素受体样激酶1(activin receptor-like kinase type 1,ALK1),内皮因子(伴或不伴遗传性出血性毛细血管扩张症)[endoglin(with or without hereditary hemorrhagic telangiectasia)]
1.2.3 未知遗传因素(unknown)
1.3 药物所致和毒物所致肺动脉高压(drug-and toxin-induced)
1.4 疾病相关性肺动脉高压(associated with)
1.4.1 结缔组织疾病(connective tissue diseases)
1.4.2 HIV感染(human immunodeficiency virus infection)
1.4.3 门静脉高压(portal hypertension)
1.4.4 先天性心脏病(congenital heart diseases)
1.4.5 血吸虫病(schistosomiasis)
1.4.6 慢性溶血性贫血(chronic hemolytic anemia)
1.5 新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn)
1′ 肺静脉闭塞病和(或)肺毛细血管瘤样增生症[pulmonary veno-occlusive disease(PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis(PCH)]

2. 左心疾病所致肺动脉高压(pulmonary hypertension owing to left heart disease)
2.1 收缩性心功能不全(systolic dysfunction)
2.2 舒张性心功能不全(diastolic dysfunction)
2.3 心脏瓣膜病(valvular disease)

3. 肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压(pulmonary hypertension owing to lung diseases and/or hypoxia)
3.1 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease)
3.2 间质性肺疾病(interstitial lung disease)
3.3 其他限制性与阻塞性通气障碍并存的肺部疾病(other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern)
3.4 睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing)
3.5 肺泡低通气(alveolar hypoventilation disorders)
3.6 长期居住高原环境(chronic exposure to high altitude)
3.7 肺发育异常(developmental abnormalities)

笔记

续表

4. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)
5. 未明多因素机制所致肺动脉高压(pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms)
5.1 血液系统疾病(hematologic disorders):骨髓增生异常(myeloproliferative disorders),脾切除(splenectomy)
5.2 系统性疾病(systemic disorders):结节病(sarcoidosis),肺朗汉斯细胞组织细胞增多症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis),淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis),神经纤维瘤(neurofibromatosis),血管炎(vasculitis)
5.3 代谢性疾病(metabolic disorders):糖原贮积症(glycogen storage disease),戈谢病(Gaucher disease),甲状腺疾病(thyroid disorders)
5.4 其他(others):肿瘤阻塞(tumoral obstruction),纤维素性纵隔炎(fibrosing mediastinitis),接受透析治疗的慢性肾功能不全(chronic renal failure on dialysis)

动脉性肺动脉高压、肺部疾病或低氧所致肺动脉高压、CTEPH 及未明多因素机制所致肺动脉高压都属于毛细血管前性肺动脉高压,血流动力学特征为 mPAP≥25mmHg,肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure,PCWP)或左心室舒张末压<15mmHg。左心疾病所致肺动脉高压属于毛细血管后性肺动脉高压,血流动力学特征为 mPAP≥25mmHg,PCWP 或左心室舒张末压>15mmHg。肺动脉高压的严重程度可根据静息状态下 mPAP 水平分为"轻"(26~35mmHg)、"中"(36~45mmHg)、"重"(>45mmHg)三度。

第二节 特发性肺动脉高压

特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension,IPAH)是一种不明原因的肺动脉高压,过去被称为原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension)。病理上主要表现为"致丛性肺动脉病(plexogenic pulmonary arteriopathy)",即由动脉中层肥厚、向心或偏心性内膜增生及丛状损害和坏死性动脉炎等构成的疾病。

【流行病学】

新近欧洲资料显示成年人 IPAH 的患病率约为 5.9/100 万人。目前我国尚无发病率的确切统计资料。IPAH 可发生于任何年龄,多见于育龄妇女,平均患病年龄为 36 岁。

【病因与发病机制】

特发性肺动脉高压迄今病因不明,目前认为其发病与遗传因素、自身免疫及肺血管内皮、平滑肌功能障碍等因素有关。

(一) 遗传因素

11%~40%的散发 IPAH 存在骨形成蛋白受体 2(BMPR2)基因变异。有些病例存在激活素受体样激酶 1(ALK1)基因变异。

(二) 免疫与炎症反应

免疫调节作用可能参与 IPAH 的病理过程。有 29%的 IPAH 患者抗核抗体水平明显升高,但却缺乏结缔组织疾病的特异性抗体。IPAH 患者丛状病变内可见巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞浸润,提示炎症细胞参与了 IPAH 的发生与发展。

(三) 肺血管内皮功能障碍

肺血管收缩和舒张由肺血管内皮分泌的收缩和舒张因子共同调控,前者主要为血栓素 A_2(TXA_2)和内皮素-1(ET-1),后者主要是前列环素和一氧化氮(NO)。由于上述因子表达的不平衡,导致肺血管平滑肌收缩,从而引起肺动脉高压。

(四) 血管壁平滑肌细胞钾通道缺陷

笔记

可见血管平滑肌增生肥大,电压依赖性钾(K^+)通道(Kv)功能缺陷,K^+外流减少,细胞膜处

于除极状态，使 Ca^{2+} 进入细胞内，从而导致血管收缩。

【临床表现】

（一）症状

IPAH 的症状缺乏特异性，早期通常无症状，仅在剧烈活动时感到不适；随着肺动脉压力的升高，可逐渐出现全身症状。

1. 呼吸困难　是最常见的症状，多为首发症状，主要表现为活动后呼吸困难，进行性加重，以至在静息状态下即感呼吸困难，与心排出量减少、肺通气/血流比例失衡等因素有关。

2. 胸痛　由于右心后负荷增加、耗氧量增多及冠状动脉供血减少等引起心肌缺血所致，常于活动或情绪激动时发生。

3. 头晕或晕厥　由于心排出量减少，脑组织供血突然减少所致。常在活动时出现，有时休息时也可以发生。

4. 咯血　通常为小量咯血，有时也可出现大咯血而致死亡。

其他症状包括疲乏、无力，往往容易被忽视。10% 的患者出现雷诺现象，增粗的肺动脉压迫喉返神经可引起声音嘶哑（Ortner 综合征）。

（二）体征

IPAH 的体征均与肺动脉高压和右心室负荷增加有关（请参考有关章节）。

【辅助检查】

（一）血液检查

血红蛋白可增高，与长期缺氧代偿有关；脑钠肽可有不同程度升高，与疾病严重程度及患者预后具有一定相关性。

（二）心电图

心电图不能直接反映肺动脉压升高，但能提示右心增大或肥厚。

（三）胸部 X 线检查

提示肺动脉高压的 X 线征象见本章第三节。

（四）超声心动图和多普勒超声检查

是筛查肺动脉高压最重要的无创性检查方法，多普勒超声心动图估测三尖瓣峰值流速>3.4m/s 或肺动脉收缩压>50mmHg 将被诊断为肺动脉高压。

（五）肺功能测定

可有轻到中度限制性通气障碍与弥散功能减低。肺功能检测可以发现潜在的气道或肺实质疾病。

（六）血气分析

多数患者有轻、中度低氧血症，系由通气/血流比例失衡所致。肺泡高通气导致二氧化碳分压降低。重度低氧血症可能与心排出量下降、合并肺动脉血栓或卵圆孔开放有关。

（七）放射性核素肺通气/灌注显像

IPAH 患者可呈弥漫性稀疏或基本正常，也是排除慢性栓塞性肺动脉高压的重要手段。

（八）右心导管检查及急性肺血管反应试验

右心漂浮导管检查可直接测量肺动脉压力，测定心排出量，计算肺血管阻力，确定有无左向右分流等，有助于制定治疗策略。

急性血管反应试验（acute vasoreactivity test）是评价肺血管对短效血管扩张剂的反应性，目的是筛选出对口服钙通道阻滞剂可能有效的患者。对肺血管扩张剂有良好反应的 IPAH 患者预后明显好于无反应患者。用于该试验的药物有静脉用前列环素（依前列醇）、静脉用腺苷和吸入 NO。急性肺血管反应试验阳性标准为 mPAP 下降≥10mmHg，且 mPAP 下降到≤40mmHg，同时心排出量增加或保持不变。一般而言，仅有 10% ~15% 的 IPAH 患者可达到此标准。

笔记

【诊断与鉴别诊断】

临床表现、心电图、胸部X线或CT征象对于提示或诊断肺动脉高压具有重要价值。多普勒超声心动图估测肺动脉收缩压>50mmHg,结合临床可以诊断肺动脉高压。肺动脉高压的确诊标准是右心导管检查测定平均肺动脉压≥25mmHg。

IPAH属于排除性诊断,必须在除外各种引起肺动脉高压的病因后方可作出诊断,凡能引起肺动脉高压的疾病均应与IPAH进行鉴别。

【治疗】

(一) 氧疗

低氧刺激可引起肺血管收缩、红细胞增多而血液黏稠、肺小动脉重构加速IPAH的进展。伴有低氧血症的IPAH患者应给予氧疗以保持其动脉血氧饱和度持续大于90%。

(二) 药物治疗

1. 血管舒张药

(1) 钙通道阻滞剂:钙通道阻滞剂仅对大约10%~15%的IPAH患者有效,使用剂量通常较大,如硝苯地平每日剂量应达150mg,应用时要特别注意药物的不良反应。急性血管反应试验结果阳性是应用钙通道阻滞剂治疗的指征。

(2) 前列环素:不仅能扩张血管降低肺动脉压,长期应用尚可逆转肺血管重构。常用的前列环素如依前列醇(epoprostenol)半衰期很短,须持续静脉滴注。现在已有半衰期长且能皮下注射的曲前列尼尔(treprostinil),口服的贝前列素(beraprost)和吸入的伊洛前列素(iloprost)。

(3) 一氧化氮(NO):NO吸入是一种仅选择性地扩张肺动脉而不作用于体循环的治疗方法。但是由于NO的作用时间短,加上外源性NO的毒性问题,从而限制了其在临床上的使用。

(4) 内皮素受体拮抗剂:多项临床试验结果都证实了该药可改善肺动脉高压患者的临床症状和血流动力学指标,提高运动耐量,改善生活质量和存活率,常用非选择性内皮素受体拮抗剂波生坦(bosenten)62.5~125mg,每天两次。选择性内皮素受体拮抗剂安立生坦(ambrisentan)5~10mg,每天一次。

(5) 磷酸二酯酶-5抑制剂:磷酸二酯酶-5抑制剂可以特异性地抑制磷酸二酯酶,使cGMP降解减少,从而增加细胞内cGMP。cGMP激活cGMP激酶,钾通道开放,引起血管舒张。西地那非(sildenafil)是一种强效、高选择性的磷酸二酯酶-5抑制剂,推荐剂量为20mg,每天三次。

2. 抗凝治疗 抗凝治疗并不能改善患者的症状,但可延缓疾病的进程,从而改善患者的预后。华法林为首选的抗凝药。

3. 其他治疗 当出现右心衰竭、肝淤血及腹水时,可用利尿药治疗。

(三) 肺或心肺移植

疾病晚期可以行肺或心肺移植治疗。

(四) 健康指导

对IPAH患者进行生活指导,加强相关卫生知识的宣传教育,增强患者战胜疾病的信心。预防肺部感染,育龄期妇女注意避孕。

第三节 慢性肺源性心脏病

肺源性心脏病(cor pulmonale)简称肺心病,是指由支气管-肺组织、胸廓或肺血管病变致肺血管阻力增加,产生肺动脉高压,继而右心室结构或(和)功能改变的疾病。根据起病缓急和病程长短,可分为急性和慢性肺心病两类。急性肺心病常见于急性大面积肺栓塞,详见本篇第十章。本节重点论述慢性肺心病。

笔记

【流行病学】

慢性肺心病是我国呼吸系统的一种常见病，多数继发于慢性支气管、肺疾病，尤其是慢阻肺，因此本节重点讨论的是慢阻肺所致肺动脉高压和慢性肺心病。

我国在 20 世纪 70 年代的普查结果表明，>14 岁人群慢性肺心病的患病率为 4.8‰。1992 年在北京、湖北、辽宁农村调查 102 230 例居民的慢性肺心病患病率为 4.4‰，其中≥15 岁人群的患病率为 6.7‰。慢性肺心病的患病率存在地区差异，北方地区患病率高于南方地区，农村患病率高于城市，并随年龄增高而增加。吸烟者比不吸烟者患病率明显增多，男女无明显差异。冬、春季节和气候骤然变化时，易出现急性发作。

【病因】

按原发病的不同部位，可分为以下几类。

（一）支气管、肺疾病

以慢阻肺最为多见，约占 80% ~90%，其次为支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、间质性肺疾病等。

（二）胸廓运动障碍性疾病

较少见，严重胸廓或脊椎畸形以及神经肌肉疾患均可引起胸廓活动受限、肺受压、支气管扭曲或变形，导致肺功能受损。气道引流不畅，肺部反复感染，并发肺气肿或纤维化。

（三）肺血管疾病

特发性肺动脉高压、慢性栓塞性肺动脉高压和肺小动脉炎均可引起肺血管阻力增加、肺动脉压升高和右心室负荷加重，发展成慢性肺心病。

（四）其他

原发性肺泡通气不足及先天性口咽畸形、睡眠呼吸暂停低通气综合征等均可产生低氧血症，引起肺血管收缩，导致肺动脉高压，发展成慢性肺心病。

【发病机制和病理生理改变】

不同疾病所致肺动脉高压的机制不完全一样，这里主要讨论低氧性肺动脉高压，尤其是慢阻肺所致肺动脉高压的机制和病理生理改变。

（一）肺动脉高压的形成

1. 肺血管阻力增加的功能性因素 肺血管收缩在低氧性肺动脉高压的发生中起着关键作用。缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒使肺血管收缩、痉挛，其中缺氧是肺动脉高压形成最重要的因素。缺氧时收缩血管的活性物质增多，如白三烯、5-羟色胺（5-HT）、血管紧张素Ⅱ、血小板活化因子（PAF）等使肺血管收缩，血管阻力增加。内皮源性舒张因子（EDRF）和内皮源性收缩因子（EDCF）的平衡失调，在缺氧性肺血管收缩中也起一定作用。

缺氧使平滑肌细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增加，细胞内 Ca^{2+} 含量增高，肌肉兴奋-收缩偶联效应增强，直接使肺血管平滑肌收缩。

高碳酸血症时，由于 H^+ 产生过多，使血管对缺氧的收缩敏感性增强，致肺动脉压增高。

2. 肺血管阻力增加的解剖学因素 解剖学因素系指肺血管解剖结构的变化，形成肺循环血流动力学障碍。主要原因是：

（1）长期反复发作的慢阻肺及支气管周围炎，可累及邻近肺小动脉，引起血管炎，管壁增厚、管腔狭窄或纤维化，甚至完全闭塞，使肺血管阻力增加，产生肺动脉高压。

（2）肺气肿导致肺泡内压增高，压迫肺泡毛细血管，造成毛细血管管腔狭窄或闭塞。肺泡壁破裂造成毛细血管网的毁损，肺泡毛细血管床减损超过 70% 时肺循环阻力增大。

（3）肺血管重构：慢性缺氧使肺血管收缩，管壁张力增高，同时缺氧时肺内产生多种生长因子（如多肽生长因子），可直接刺激管壁平滑肌细胞、内膜弹力纤维及胶原纤维增生。

（4）血栓形成：尸检发现，部分慢性肺心病急性发作期患者存在多发性肺微小动脉原位血

笔记

栓形成，引起肺血管阻力增加，加重肺动脉高压。

3. 血液黏稠度增加和血容量增多 慢性缺氧产生继发性红细胞增多，血液黏稠度增加。缺氧可使醛固酮增加，导致水、钠潴留；缺氧又使肾小动脉收缩，肾血流减少也加重水、钠潴留，血容量增多。血液黏稠度增加和血容量增多，可导致肺动脉压升高。

（二）心脏病变和心力衰竭

肺循环阻力增加导致肺动脉高压，右心发挥其代偿功能，以克服升高的肺动脉阻力而发生右心室肥厚。肺动脉高压早期，右心室尚能代偿，舒张末期压仍正常。随着病情的进展，特别是急性加重期，肺动脉压持续升高，超过右心室的代偿能力，右心失代偿，右心排出量下降，右心室收缩末期残留血量增加，舒张末期压增高，促使右心室扩大和右心衰竭。

慢性肺心病除发现右心室改变外，也有少数可见左心室肥厚。由于缺氧、高碳酸血症、酸中毒、相对血流量增多等因素，使左心负荷加重。如病情进展，则可发生左心室肥厚，甚至导致左心衰竭。

（三）其他重要脏器的损害

缺氧和高碳酸血症除影响心脏外，尚导致其他重要脏器如脑、肝、肾、胃肠及内分泌系统、血液系统等发生病理改变，引起多脏器的功能损害，详见本篇第十五章。

【临床表现】

本病发展缓慢，临床上除原有支气管、肺和胸廓疾病的各种症状和体征外，主要是逐步出现肺、心功能障碍以及其他脏器功能损害的征象。按其功能的代偿期与失代偿期进行分述。

（一）肺、心功能代偿期

1. 症状 咳嗽、咳痰、气促，活动后可有心悸、呼吸困难、乏力和劳动耐力下降。感染可使上述症状加重。少有胸痛或咯血。

2. 体征 可有不同程度的发绀，原发肺脏疾病体征，如肺气肿体征，干、湿性啰音，$P_2>A_2$，三尖瓣区可出现收缩期杂音或剑突下心脏搏动增强，提示有右心室肥厚。部分患者因肺气肿使胸内压升高，阻碍腔静脉回流，可有颈静脉充盈甚至怒张，或使横膈下降致肝界下移。

（二）肺、心功能失代偿期

1. 呼吸衰竭

（1）症状：呼吸困难加重，夜间为甚，常有头痛、失眠、食欲下降，白天嗜睡，甚至出现表情淡漠、神志恍惚、谵妄等肺性脑病的表现。

（2）体征：发绀明显，球结膜充血、水肿，严重时可有视网膜血管扩张、视盘水肿等颅内压升高的表现。腱反射减弱或消失，出现病理反射。因高碳酸血症可出现周围血管扩张的表现，如皮肤潮红、多汗。

2. 右心衰竭

（1）症状：明显气促，心悸、食欲不振、腹胀、恶心等。

（2）体征：发绀明显，颈静脉怒张，心率增快，可出现心律失常，剑突下可闻及收缩期杂音，甚至出现舒张期杂音。肝大且有压痛，肝颈静脉回流征阳性，下肢水肿，重者可有腹水。少数患者可出现肺水肿及全心衰竭的体征。

【辅助检查】

（一）X线检查

除肺、胸基础疾病及急性肺部感染的特征外，尚有肺动脉高压征（图2-11-1）。X线诊断标准如下：①右下肺动脉干扩张，其横径≥15mm或右下肺动脉横径与气管横径比值≥1.07，或动态观察右下肺动脉干增宽>2mm；②肺动

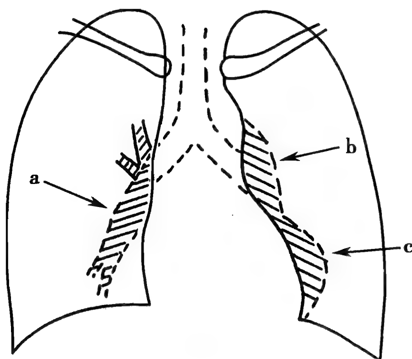


图2-11-1 慢性肺心病X线胸片正位
右下肺动脉干增宽（a），肺动脉段凸出（b），心尖上凸（c）

笔记

脉段明显突出或其高度≥3mm；③中心肺动脉扩张和外周分支纤细，形成“残根”征；④圆锥部显著凸出（右前斜位45°）或其高度≥7mm；⑤右心室增大。具有上述任一条均可诊断。

（二）心电图检查

心电图对慢性肺心病的诊断阳性率为60.1%～88.2%。慢性肺心病的心电图诊断标准如下：①额面平均电轴≥+90°；②V_1 R/S≥1；③重度顺钟向转位（V_5 R/S≤1）；④$R_{V1}+S_{V5}$≥1.05mV；⑤aVR R/S或R/Q≥1；⑥V_1～V_3呈QS、Qr或qr（酷似心肌梗死，应注意鉴别）；⑦肺型P波。具有一条即可诊断。典型慢性肺心病的心电图表现见图2-11-2。

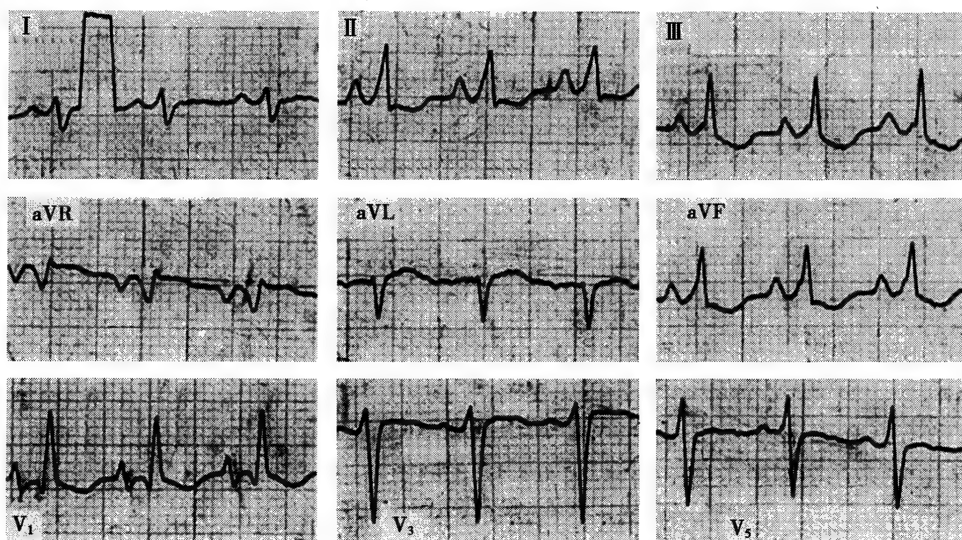


图2-11-2 慢性肺心病的心电图改变

电轴右偏，顺钟向转位，肺性P波，V_1导联QRS波群呈qR，V_5 R/S<1，$R_{V1}+S_{V5}$=1.5mV

（三）超声心动图检查

超声心动图诊断肺心病的阳性率为60.6%～87.0%。慢性肺心病的超声心动图诊断标准如下：①右心室流出道内径≥30mm；②右心室内径≥20mm；③右心室前壁厚度≥5mm或前壁搏动幅度增强；④左、右心室内径比值<2；⑤右肺动脉内径≥18mm或肺动脉干≥20mm；⑥右心室流出道/左心房内径>1.4；⑦肺动脉瓣曲线出现肺动脉高压征象者（a波低平或<2mm，或有收缩中期关闭征等）。

（四）血气分析

慢性肺心病肺功能失代偿期可出现低氧血症甚至呼吸衰竭或合并高碳酸血症。

（五）血液化验

红细胞及血红蛋白可升高。全血黏度及血浆黏度可增加，红细胞电泳时间常延长；合并感染时白细胞总数增高，中性粒细胞增加。部分患者血清学检查可有肾功能或肝功能异常，以及电解质如血清钾、钠、氯、钙、镁、磷异常。

（六）其他

慢性肺心病合并感染时痰病原学检查可以指导抗生素的选用。早期或缓解期慢性肺心病可行肺功能检查评价。

【诊断】

根据患者有慢阻肺或慢性支气管炎、肺气肿病史，或其他胸肺疾病病史，并出现肺动脉压增高、右心室增大或右心功能不全的征象，如颈静脉怒张、P_2>A_2、剑突下心脏搏动增强、肝大压痛、肝颈静脉反流征阳性、下肢水肿等，心电图、X线胸片、超声心动图有肺动脉增宽和右心增大、肥厚的征象，可以作出诊断。

笔记

【鉴别诊断】

本病须与下列疾病相鉴别。

(一)冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

慢性肺心病与冠心病均多见于老年人,有许多相似之处,而且常有两病共存。冠心病多有典型的心绞痛、心肌梗死病史或心电图表现,若有左心衰竭的发作史、原发性高血压、高脂血症、糖尿病史,则更有助鉴别。体检、X线、心电图、超声心动图检查呈左心室肥厚为主的征象,冠状动脉造影提示冠状动脉狭窄可资鉴别。慢性肺心病合并冠心病时鉴别有较多困难,应详细询问病史,并结合体格检查和有关心、肺功能检查加以鉴别。

(二)风湿性心脏病

风湿性心脏病的三尖瓣疾患,应与慢性肺心病的相对三尖瓣关闭不全相鉴别。前者往往有风湿性关节炎和心肌炎病史,其他瓣膜如二尖瓣、主动脉瓣常有病变,X线、心电图、超声心动图有特殊表现。

(三)原发性心肌病

本病多为全心增大,无慢性支气管、肺疾病史,无肺动脉高压的X线表现等(详见第三篇第六章心肌疾病)。

【治疗】

(一)肺、心功能代偿期

可采用中西医结合的综合治疗措施,延缓基础支气管、肺疾病的进展,增强患者的免疫功能,预防感染,减少或避免急性加重,加强康复锻炼和营养,需要时长期家庭氧疗或家庭无创呼吸机治疗等,以改善患者的生活质量。继发于慢阻肺者,具体方法参阅本篇第三章。

(二)肺、心功能失代偿期

治疗原则为积极控制感染,通畅呼吸道,改善呼吸功能,纠正缺氧和二氧化碳潴留,控制呼吸衰竭和心力衰竭,防治并发症。

1. 控制感染 呼吸系统感染是引起慢性肺心病急性加重致肺、心功能失代偿的常见原因,需积极控制感染。抗生素选用参阅本篇第三章。

2. 控制呼吸衰竭 给予扩张支气管、祛痰等治疗,通畅呼吸道,改善通气功能。合理氧疗纠正缺氧。需要时给予无创正压通气或气管插管有创正压通气治疗。具体参见本篇第三章慢阻肺的治疗和第十五章呼吸衰竭的治疗。

3. 控制心力衰竭 慢性肺心病患者一般在积极控制感染、改善呼吸功能、纠正缺氧和二氧化碳潴留后,心力衰竭便能得到改善,患者尿量增多,水肿消退,不需常规使用利尿药和正性肌力药。但对经上述治疗无效或严重心力衰竭患者,可适当选用利尿药、正性肌力药或扩血管药物。

(1)利尿药:通过抑制肾脏钠、水重吸收而增加尿量,消除水肿,减少血容量,减轻右心前负荷的作用。但是利尿药应用后易出现低钾、低氯性碱中毒,痰液黏稠不易排痰和血液浓缩,应注意预防。因此,原则上宜选用作用温和的利尿药,联合保钾利尿药,小剂量、短疗程使用。如氢氯噻嗪25mg,1~3次/日,联用螺内酯20~40mg,1~2次/日。

(2)正性肌力药:慢性肺心病患者由于慢性缺氧及感染,对洋地黄类药物的耐受性低,易致中毒,出现心律失常。因此,是否应用应持慎重态度,应用指征有:①感染已控制,呼吸功能已改善,利尿治疗后右心功能无改善者;②以右心衰竭为主要表现而无明显感染的患者;③合并室上性快速心律失常,如室上性心动过速、心房颤动(心室率>100次/分)者;④合并急性左心衰竭的患者。原则上选用作用快、排泄快的洋地黄类药物,小剂量(常规剂量的1/2或2/3)静脉给药,常用毒毛花苷K 0.125~0.25mg,或毛花苷丙0.2~0.4mg加入10%葡萄糖液内静脉缓慢注射。用药前应注意纠正缺氧,防治低钾血症,以免发生药物毒性反应。低氧血症、感染等均可使心率

笔记

增快,故不宜以心率作为衡量洋地黄类药物的应用和疗效考核指征。

(3) 血管扩张药:钙通道阻滞剂、一氧化氮(NO)、川芎嗪等有一定的降低肺动脉压效果,对部分顽固性心力衰竭可能有一定效果,但并不像治疗其他心脏病那样效果明显。具体药物和方法可参阅第三篇第二章。血管扩张药在扩张肺动脉的同时也扩张体动脉,往往造成体循环血压下降,反射性产生心率增快、氧分压下降、二氧化碳分压上升等不良反应,因而限制了血管扩张药在慢性肺心病的临床应用。

4. 防治并发症

(1) 肺性脑病:是由于呼吸衰竭所致缺氧、二氧化碳潴留而引起的神经精神障碍综合征,常继发于慢阻肺。诊断肺性脑病必须除外脑血管疾病、感染中毒性脑病、严重电解质紊乱等。治疗参见本篇第十五章呼吸衰竭。

(2) 酸碱失衡及电解质紊乱:慢性肺心病失代偿期常合并各种类型的酸碱失衡及电解质紊乱。呼吸性酸中毒以通畅气道,纠正缺氧和解除二氧化碳潴留为主。呼吸性酸中毒并代谢性酸中毒通常需要补碱治疗,尤其当 pH<7.2 时,先补充5%碳酸氢钠100ml,然后根据血气分析结果酌情处理。呼吸性酸中毒并代谢性碱中毒常合并低钠、低钾、低氯等电解质紊乱,应根据具体情况进行补充。低钾、低氯引起的代谢性碱中毒多是医源性的,应注意预防。

(3) 心律失常:多表现为房性期前收缩及阵发性室上性心动过速,其中以紊乱性房性心动过速最具特征性。也可有心房扑动及心房颤动。少数病例由于急性严重心肌缺氧,可出现心室颤动以至心脏骤停。应注意与洋地黄中毒等引起的心律失常相鉴别。一般的心律失常经过控制感染,纠正缺氧、酸碱失衡和电解质紊乱后,心律失常可自行消失。如果持续存在,可根据心律失常的类型选用药物,详见第三篇第三章。

(4) 休克:慢性肺心病休克并不多见,一旦发生,预后不良。发生原因有严重感染、失血(多由上消化道出血所致)和严重心力衰竭或心律失常。

(5) 消化道出血:慢性肺心病由于感染,呼吸衰竭致缺氧和二氧化碳潴留,心力衰竭致胃肠道淤血,以及应用糖皮质激素等,常常并发消化道出血。因此,除了针对消化道出血的治疗外,还需病因治疗和预防治疗。

(6) 弥散性血管内凝血(DIC):详见第六篇第十七章。

(7) 深静脉血栓形成:应用普通肝素或低分子肝素可预防肺微小动脉原位血栓形成及深静脉血栓形成。

5. 护理 肺心病心、肺功能失代偿期,存在多脏器功能衰竭,全面正确评估病情,制订详尽的护理计划,并正确有效实施是配合抢救成功的关键。

【预后】

慢性肺心病常反复急性加重,随肺功能的损害病情逐渐加重,多数预后不良,病死率约在10%~15%左右,但经积极治疗可以延长寿命,提高患者生活质量。

【预防】

主要是防治支气管、肺和肺血管等基础疾病,预防肺动脉高压、慢性肺心病的发生发展。

(代华平)

笔记

第十二章　胸膜疾病

第一节　胸腔积液

胸膜腔是位于肺和胸壁之间的一个潜在的腔隙。在正常情况下脏层胸膜和壁层胸膜表面上有一层很薄的液体，在呼吸运动时起润滑作用。胸膜腔和其中的液体并非处于静止状态，在每一次呼吸周期中胸膜腔形状和压力均有很大变化，使胸腔内液体持续滤出和吸收并处于动态平衡。任何因素使胸膜腔内液体形成过快或吸收过缓，即产生胸腔积液（pleural effusions），简称胸水。

【胸水循环机制】

以往认为胸水的交换完全取决于流体静水压和胶体渗透压之间的压力差，脏层胸膜薄的动物（如兔）其壁层胸膜主要由肋间动脉供血，毛细血管压高，而脏层胸膜由肺动脉供血，毛细血管压低，所以受压力的驱动，液体从壁层胸膜滤过进入胸膜腔，脏层胸膜以相仿的压力将胸水回吸收。但是，自从20世纪80年代以后，由于发现脏层胸膜厚的动物（包括人类）其壁层胸膜间皮细胞间存在淋巴管微孔（stomas），脏层胸膜由体循环的支气管动脉和肺循环供血，对胸水的产生和吸收的机制达成共识，即胸水从壁层和脏层胸膜的体循环血管由于压力梯度通过有渗漏性的胸膜进入胸膜腔，然后通过壁层胸膜的淋巴管微孔经淋巴管回吸收，这一形式类似于机体的任何间质腔。正常情况下脏层胸膜对胸水循环的作用较小（图2-12-1）。

图2-12-1　胸膜腔结构模拟图
SC：体循环毛细血管；PC：肺毛细血管

人类胸膜腔影响液体从毛细血管向胸腔移动的压力大小的估计，见图2-12-2。壁层胸膜的流体静水压约30cmH_2O，而胸腔内压约-5cmH_2O，其流体静水压差等于30-(-5)=35cmH_2O，故液体从壁层胸膜的毛细血管向胸腔内移动。与流体静水压相反的压力是胶体渗透压梯度，血浆胶体渗透压约34cmH_2O。胸水含有少量的蛋白质，其胶体渗透压约5cmH_2O，产生的胶体渗透压梯度为34-5=29cmH_2O。因此，流体静水压与胶体渗透压的梯度差为35-29=6cmH_2O，故液体从壁层胸膜的毛细血管进入胸腔（图2-12-2带箭头虚线）。由于脏层胸膜液体移动的净梯度接

笔记

近零，故胸水主要由壁层淋巴管微孔重吸收。胸水滤过胸腔上部大于下部，吸收则主要在横膈和胸腔下部纵隔胸膜。

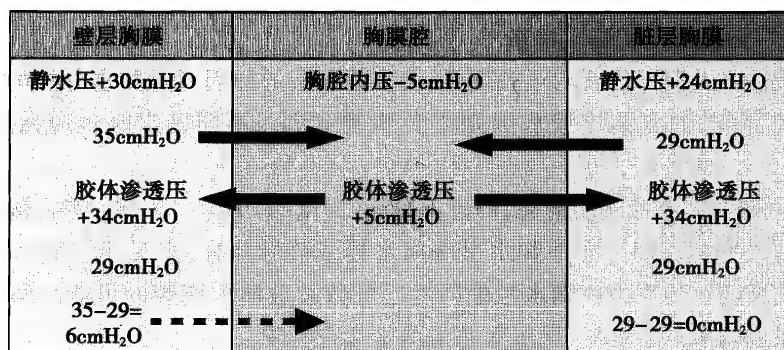


图 2-12-2 人体正常情况下影响液体进出胸膜腔的压力对比

【病因和发病机制】

胸腔积液是常见的内科问题，肺、胸膜和肺外疾病均可引起。临床上常见的病因和发病机制如下。

（一）胸膜毛细血管内静水压增高

如充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、血容量增加、上腔静脉或奇静脉受阻，产生漏出液。

（二）胸膜通透性增加

如胸膜炎症（肺结核、肺炎）、风湿性疾病[系统性红斑狼疮（SLE）、类风湿关节炎（RA）]、胸膜肿瘤（恶性肿瘤转移、间皮瘤）、肺梗死、膈下炎症（膈下脓肿、肝脓肿、急性胰腺炎）等，产生渗出液。

（三）胸膜毛细血管内胶体渗透压降低

如低蛋白血症、肝硬化、肾病综合征、急性肾小球肾炎、黏液性水肿等，产生漏出液。

（四）壁层胸膜淋巴引流障碍

癌症淋巴管阻塞、发育性淋巴管引流异常等，产生渗出液。

（五）损伤

主动脉瘤破裂、食管破裂、胸导管破裂等，产生血胸、脓胸和乳糜胸。

（六）医源性

药物（如甲氨蝶呤、胺碘酮、苯妥英、呋喃妥因、β-受体拮抗剂）、放射治疗、消化内镜检查和治疗、支气管动脉栓塞术，卵巢过度刺激综合征、液体负荷过大、冠脉搭桥手术或冠脉内支架置入、骨髓移植、中心静脉置管穿破和腹膜透析等，都可以引起渗出性或漏出性积液。

【临床表现】

（一）症状

呼吸困难是最常见的症状，多伴有胸痛和咳嗽。呼吸困难与胸廓顺应性下降，患侧膈肌受压，纵隔移位，肺容量下降刺激神经反射有关。病因不同其症状有所差别。结核性胸膜炎多见于青年人，常有发热、干咳、胸痛，随着胸水量的增加胸痛可缓解，但可出现胸闷气促。恶性胸腔积液多见于中年以上患者，一般无发热，胸部隐痛，伴有消瘦和呼吸道或原发部位肿瘤的症状。炎症性积液为渗出性，常伴有咳嗽、咳痰、胸痛及发热。心力衰竭所致胸腔积液为漏出液，有心功能不全的其他表现。肝脓肿所伴右侧胸腔积液可为反应性胸膜炎，亦可为脓胸，多有发热和肝区疼痛。症状也和积液量有关，积液量少于 0.3 ~ 0.5L 时症状多不明显，大量积液时心悸及呼吸困难更加明显。

（二）体征

与积液量有关。少量积液时，可无明显体征，或可触及胸膜摩擦感及闻及胸膜摩擦音。中

笔记

至大量积液时，患侧胸廓饱满，触觉语颤减弱，局部叩诊浊音，呼吸音减低或消失。可伴有气管、纵隔向健侧移位。肺外疾病如胰腺炎和RA等，胸腔积液时多有原发病的体征。

【实验室和其他检查】

（一）诊断性胸腔穿刺和胸水检查

对明确积液性质及病因诊断均至关重要，大多数积液的原因通过胸水分析可确定。疑为渗出液必须作胸腔穿刺，如有漏出液病因则避免胸腔穿刺。不能确定时也应做胸腔穿刺抽液检查。

1. 外观和气味 漏出液透明清亮，静置不凝固，比重<1.016～1.018。渗出液多呈草黄色稍混浊，易有凝块，比重>1.018。血性胸水呈洗肉水样或静脉血样，多见于肿瘤、结核和肺栓塞。乳状胸水多为乳糜胸。巧克力色胸水考虑阿米巴肝脓肿破溃入胸腔的可能。黑色胸水可能为曲霉感染。黄绿色胸水见于RA。厌氧菌感染胸水常有臭味。

2. 细胞 胸膜炎症时，胸水中可见各种炎症细胞及增生与退化的间皮细胞。漏出液细胞数常少于100×10^6/L，以淋巴细胞与间皮细胞为主。渗出液的白细胞常超过500×10^6/L。脓胸时白细胞多达10×10^9/L以上。中性粒细胞增多时提示为急性炎症；淋巴细胞为主则多为结核性或肿瘤性；寄生虫感染或结缔组织病时嗜酸粒细胞常增多。胸水中红细胞超过5×10^9/L时，可呈淡红色，多由恶性肿瘤或结核所致。胸腔穿刺损伤血管亦可引起血性胸水，应谨慎鉴别。红细胞超过100×10^9/L时应考虑创伤、肿瘤或肺梗死。红细胞压积>外周血压积50%以上时为血胸。

恶性胸水中约有40%～90%可查到恶性肿瘤细胞，反复多次检查可提高检出率。胸水标本有凝块应固定及切片行组织学检查。胸水中恶性肿瘤细胞常有核增大且大小不一、核畸变、核深染、核浆比例失常及异常有丝核分裂等特点，应注意鉴别。胸水中间皮细胞常有变形，易误认为肿瘤细胞。结核性胸水中间皮细胞比例常低于5%。

3. pH和葡萄糖 正常胸水pH接近7.6。pH降低见于脓胸、食管破裂、RA积液；如pH<7.0者仅见于脓胸以及食管破裂所致胸腔积液。结核性和恶性积液也可降低。

正常胸水中葡萄糖含量与血中含量相近。漏出液与大多数渗出液葡萄糖含量正常；脓胸、RA明显降低，SLE、结核和恶性胸腔积液中含量可<3.3mmol/L。若胸膜病变范围较广，使葡萄糖及酸性代谢物难以透过胸膜，葡萄糖和pH均较低，提示肿瘤广泛浸润，其胸水肿瘤细胞发现率高，胸膜活检阳性率高，胸膜固定术效果差，患者存活时间亦短。

4. 病原体 胸水涂片查找细菌及培养，有助于病原诊断。结核性胸积液沉淀后作结核菌培养，阳性率仅20%，巧克力色胸水应镜检阿米巴滋养体。

5. 蛋白质 渗出液的蛋白含量较高（>30g/L），胸水/血清比值大于0.5。漏出液蛋白含量较低（<30g/L），以白蛋白为主，黏蛋白试验（Rivalta试验）阴性。

6. 类脂 乳糜胸水呈乳状混浊，离心后不沉淀，苏丹Ⅲ染成红色，甘油三酯含量>1.24mmol/L，胆固醇不高，脂蛋白电泳可显示乳糜微粒，多见于胸导管破裂。假性乳糜胸的胸水呈淡黄或暗褐色，含有胆固醇结晶及大量退变细胞（淋巴细胞、红细胞），胆固醇多大于5.18mmol/L，甘油三酯含量正常。多见于陈旧性结核性胸膜炎，也见于恶性、肝硬化和RA胸腔积液等。

7. 酶 渗出液乳酸脱氢酶（LDH）含量增高，大于200U/L，且胸水/血清LDH比值大于0.6。LDH是反映胸膜炎症程度的指标，其值越高，表明炎症越明显。LDH>500U/L常提示为恶性肿瘤或并发细菌感染。

淀粉酶升高可见于急性胰腺炎、恶性肿瘤等。急性胰腺炎伴胸腔积液时，淀粉酶溢漏致使该酶在胸水中含量高于血清中含量。部分患者胸痛剧烈、呼吸困难，可能掩盖其腹部症状，此时胸水淀粉酶已升高，临床诊断应予注意。淀粉酶同工酶测定有助于肿瘤的诊断，如唾液型淀粉酶升高而非食管破裂所致，则恶性肿瘤可能性极大。

笔记

腺苷脱氨酶（ADA）在淋巴细胞内含量较高。结核性胸膜炎时，因细胞免疫受刺激，淋巴细胞明显增多，故胸水中 ADA 多高于 45U/L。其诊断结核性胸膜炎的敏感度较高。HIV 合并结核患者 ADA 不升高。

8. 免疫学检查　结核性胸膜炎胸水中 γ 干扰素增高，其敏感性和特异性高。SLE 和 RA 引起的胸腔积液中补体 C3、C4 成分降低，且免疫复合物的含量增高。SLE 胸水中抗核抗体（ANA）滴度可达 1∶160 以上。RA 胸水中类风湿因子>1∶320。

9. 肿瘤标志物　癌胚抗原（CEA）在恶性胸水中早期即可升高，且比血清更显著。若胸水 CEA 升高或胸水/血清 CEA>1，常提示为恶性胸水。近年还开展许多肿瘤标志物检测，如糖链肿瘤相关抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异烯醇酶、间皮素等，可作为诊断的参考。联合检测多种标志物，可提高阳性检出率。

（二）X 线和核素检查

其表现与积液量和是否有包裹或粘连有关。极小量的游离性胸腔积液，后前位胸片仅见肋膈角变钝；积液量增多时显示有向外侧、向上的弧形上缘的积液影（图 2-12-3）。平卧时积液散开，使整个肺野透亮度降低。注意少量积液时平卧位时胸片可正常或仅见叶间胸膜增厚。大量积液时患侧胸部致密影，气管和纵隔推向健侧。液气胸时有气液平面。包裹性积液不随体位改变而变动，边缘光滑饱满，多局限于叶间或肺与膈之间。肺底积液可仅有膈肌升高或形状的改变。积液时常遮盖肺内原发病灶，故复查胸片应在抽液后，可发现肺部肿瘤或其他病变。CT 或 PET/CT 检查可显示少量的胸腔积液、肺内病变、胸膜间皮瘤、胸内和胸膜转移性肿瘤、纵隔和气管旁淋巴结等病变，有助于病因诊断。CT 或 PET/CT 诊断胸腔积液的准确性，在于能正确鉴别支气管肺癌的胸膜侵犯或广泛转移，良性或恶性胸膜增厚，对恶性胸腔积液的病因诊断、肺癌分期与选择治疗方案至关重要。

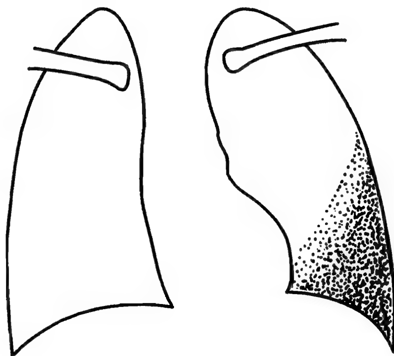


图 2-12-3　渗出性胸膜炎

（三）超声检查

探测胸腔积液的灵敏度高，定位准确。临床用于估计胸腔积液的深度和积液量，协助胸腔穿刺定位。B 超引导下胸腔穿刺用于包裹性和少量的胸腔积液。

（四）胸膜活检

经皮闭式针刺胸膜活检对胸腔积液病因诊断有重要意义，可发现肿瘤、结核和其他胸膜肉芽肿性病变。拟诊结核病时，活检标本除做病理检查外，必要时还可作结核分枝杆菌培养。胸膜针刺活检具有简单、易行、损伤性较小的优点，阳性诊断率为 40% ~75%。CT 或 B 超引导下活检可提高成功率。脓胸或有出血倾向者不宜做胸膜活检。如活检证实为恶性胸膜间皮瘤，1 个月内应对活检部位行放射治疗。

（五）胸腔镜或开胸活检

对上述检查不能确诊者，必要时可经胸腔镜或剖胸直视下活检。由于胸膜转移性肿瘤 87% 在脏层，47% 在壁层，故此项检查有积极的意义。胸腔镜检查对恶性胸腔积液的病因诊断率最高，可达 70% ~100%，为拟定治疗方案提供依据。通过胸腔镜能全面检查胸膜腔，观察病变形态特征、分布范围及邻近器官受累情况，且可在直视下多处活检，故诊断率较高，肿瘤临床分期亦较准确。临床上有少数胸腔积液的病因虽经上述诸种检查仍难以确定，如无特殊禁忌，可考虑剖胸探查。

（六）支气管镜

对咯血或疑有气道阻塞者可行此项检查。

笔记

【诊断与鉴别诊断】

胸腔积液的诊断和鉴别诊断分3个步骤。

(一) 确定有无胸腔积液

中量以上的胸腔积液诊断不难,症状和体征都较明显。少量积液(0.3L)仅表现肋膈角变钝,有时易与胸膜粘连混淆,可行患侧卧位胸片,液体可散开于肺外带。体征上需与胸膜增厚鉴别,胸膜增厚叩诊浊音,听诊呼吸音减弱,但往往伴有胸廓扁平或塌陷,肋间隙变窄,气管向患侧移位,语音传导增强等体征。B超、CT等检查可确定有无胸腔积液。

(二) 区别漏出液和渗出液

诊断性胸腔穿刺可区别积液的性质。漏出液外观清澈透明,无色或浅黄色,不凝固;而渗出液外观颜色深,呈透明或混浊的草黄或棕黄色,或血性,可自行凝固。两者划分标准多根据比重(以1.018为界)、蛋白质含量(以30g/L为界)、白细胞数(以$500×10^6$/L为界),小于以上界限为漏出液,反之为渗出液,但其诊断的敏感性和特异性较差。目前多根据Light标准,符合以下任何1项可诊断为渗出液:①胸腔积液/血清蛋白比例>0.5;②胸腔积液/血清LDH比例>0.6;③胸腔积液LDH水平大于血清正常值高限的三分之二。此外,诊断渗出液的指标还有胸腔积液胆固醇浓度>1.56mmol/L,胸腔积液/血清胆红素比例>0.6,血清-胸腔积液白蛋白梯度<12g/L。有些积液难以确切地划入漏出液或渗出液,系由于多种机制参与积液的形成,见于恶性胸积液。N末端前脑利钠肽(NT-proBNT)对心力衰竭所致胸腔积液有很好的诊断价值。

(三) 寻找胸腔积液的病因

漏出液常见病因是充血性心力衰竭,多为双侧,积液量右侧多于左侧,强烈利尿可引起假性渗出液。肝硬化胸水多伴有腹水,极少仅表现为胸水。肾病综合征胸水多为双侧,可表现为肺底积液。低蛋白血症的胸腔积液多伴有全身水肿。腹膜透析的胸水类似于腹透液,葡萄糖高,蛋白质<1.0g/L。心包疾病引起的胸水多为双侧,且左侧多于右侧。如不符合以上特点,或伴有发热、胸痛等症状应行诊断性胸腔穿刺。

我国渗出液最常见的病因为结核性胸膜炎,多见于青壮年,胸痛(积液增多后胸痛减轻或消失,但出现气急),并常伴有干咳、潮热、盗汗、消瘦等结核中毒症状,胸水检查以淋巴细胞为主,间皮细胞<5%,蛋白质多大于40g/L,ADA及γ-干扰素增高,沉渣找结核分枝杆菌或培养可阳性,但阳性率仅约20%。胸膜活检阳性率达60%~80%,PPD皮试强阳性。老年患者可无发热,结核菌素试验亦常阴性,应予注意。

类肺炎性胸腔积液(parapneumonic effusions)系指肺炎、肺脓肿和支气管扩张感染引起的胸腔积液,如积液呈脓性则称脓胸。患者多有发热、咳嗽、咳痰、胸痛等症状,血白细胞升高,中性粒细胞增加和核左移。X线先有肺实质的浸润影,或肺脓肿和支气管扩张的表现,然后出现胸腔积液,积液量一般不多。胸水呈草黄色甚或脓性,白细胞明显升高,以中性粒细胞为主,葡萄糖和pH降低,诊断不难。脓胸是胸腔内致病菌感染造成积脓,多与未能有效控制肺部感染,致病菌直接侵袭穿破入胸腔有关。常见细菌为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌以及大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌和假单胞菌等,且多合并厌氧菌感染,少数可由结核分枝杆菌或真菌、放线菌、奴卡菌等所致。急性脓胸常表现为高热、胸痛等;慢性脓胸有胸膜增厚、胸廓塌陷、慢性消耗和杵状指(趾)等。胸水呈脓性、黏稠;涂片革兰染色找到细菌或脓液细菌培养阳性。

恶性肿瘤侵犯胸膜引起恶性胸腔积液,常由肺癌、乳腺癌和淋巴瘤等直接侵犯或转移至胸膜所致,其他部位肿瘤包括胃肠道和泌尿生殖系统。也可由原发于胸膜的恶性间皮瘤引起。以45岁以上中老年人多见,有胸部钝痛、咳血丝痰和消瘦等症状,胸水多呈血性、量大、增长迅速,CEA或其他肿瘤标志物升高,LDH多大于500U/L,胸水脱落细胞检查、胸膜活检、胸部影像学、支气管镜及胸腔镜等检查,有助于进一步诊断和鉴别。疑为其他器官肿瘤需进行相应检查。

笔记

【治疗】

胸腔积液为胸部或全身疾病的一部分,病因治疗尤为重要。漏出液常在纠正病因后可吸收,其治疗参阅有关章节。

(一)结核性胸膜炎

1. 一般治疗 包括休息、营养支持和对症治疗。

2. 抽液治疗 由于结核性胸膜炎胸水蛋白含量高,容易引起胸膜粘连,原则上应尽快抽尽胸腔内积液或肋间插细管引流。可解除肺及心、血管受压,改善呼吸,使肺功能免受损伤。抽液后可减轻毒性症状,体温下降,有助于使被压迫的肺复张。大量胸水者每周抽液2~3次,直至胸水完全消失。首次抽液不要超过700ml,以后每次抽液量不应超过1000ml,过快、过多抽液可使胸腔压力骤降,发生复张后肺水肿或循环衰竭。表现为剧咳、气促、咳大量泡沫状痰,双肺满布湿啰音,PaO_2下降,X线显示肺水肿征。治疗应立即吸氧,酌情应用糖皮质激素及利尿剂,控制液体入量,严密监测病情与酸碱平衡,有时需气管插管机械通气。若抽液时发生头晕、冷汗、心悸、面色苍白、脉细等表现应考虑"胸膜反应",应立即停止抽液,使患者平卧,必要时皮下注射0.1%肾上腺素0.5ml,密切观察病情,注意血压变化,防止休克。一般情况下,抽胸水后,没必要胸腔内注入抗结核药物,但可注入链激酶等防止胸膜粘连。

3. 抗结核治疗 见本篇第七章。

4. 糖皮质激素 疗效不肯定。如全身毒性症状严重、大量胸水者,在抗结核治疗的同时,可尝试加用泼尼松30mg/d,分3次口服。待体温正常、全身毒性症状减轻、胸水量明显减少时,即应逐渐减量以至停用。停药速度不宜过快,否则易出现反跳现象,一般疗程约4~6周。注意不良反应或结核播散,应慎重掌握适应证。

(二)类肺炎性胸腔积液和脓胸

前者一般积液量少,经有效的抗生素治疗后可吸收,积液多者应胸腔穿刺抽液,胸水pH<7.2应肋间插管引流。

脓胸治疗原则是控制感染、引流胸腔积液及促使肺复张,恢复肺功能。抗生素要足量,体温恢复正常后再持续用药2周以上,防止脓胸复发,急性期可联合抗厌氧菌的药物,全身及胸腔内给药。引流是脓胸最基本的治疗方法,反复抽脓或肋间插管闭式引流。可用2%碳酸氢钠或生理盐水反复冲洗胸腔,然后注入适量链激酶,使脓液变稀便于引流。对有支气管胸膜瘘者不宜冲洗胸腔,以免引起细菌播散。慢性脓胸应改进原有的脓腔引流,也可考虑外科胸膜剥脱术等治疗。此外,一般支持治疗亦相当重要,应给予高能量、高蛋白及富含维生素的食物,纠正水电解质紊乱及维持酸碱平衡。

(三)恶性胸腔积液

包括原发病和胸腔积液的治疗。例如,部分小细胞肺癌所致胸腔积液全身化疗有一定疗效,纵隔淋巴结有转移者可行局部放射治疗。胸腔积液多为晚期恶性肿瘤常见并发症,其胸水生长迅速,常因大量积液的压迫引起严重呼吸困难,甚至导致死亡。常需反复胸腔穿刺抽液,但反复抽液可使蛋白丢失太多,效果不理想。可选择化学性胸膜固定术,在抽吸胸水或胸腔插管引流后,胸腔内注入博来霉素、顺铂、丝裂霉素等抗肿瘤药物,或胸膜粘连剂,如滑石粉等,可减缓胸水的产生。也可胸腔内注入生物免疫调节剂,如短小棒状杆菌疫苗、白介素-2、干扰素、淋巴因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞等,可抑制恶性肿瘤细胞、增强淋巴细胞局部浸润及活性,并使胸膜粘连。此外,可胸腔内插管持续引流,目前多选用细管引流,具有创伤小、易固定、效果好、可随时胸腔内注入药物等优点。对插管引流后胸水持续或肺不能复张者,可行胸-腹腔分流术或胸膜切除术。虽经上述多种治疗,恶性胸腔积液的预后不良。

笔记

第二节 气 胸

胸膜腔是不含气体的密闭的潜在性腔隙。当气体进入胸膜腔造成积气状态时，称为气胸(pneumothorax)。气胸可分成自发性、外伤性和医源性三类。自发性气胸又可分成原发性和继发性，前者发生在无基础肺疾病的健康人，后者常发生在有基础肺疾病的患者。外伤性气胸系胸壁的直接或间接损伤引起，医源性气胸由诊断和治疗操作所致。气胸是常见的内科急症，男性多于女性，原发性气胸的发病率男性为18~28/10万人口，女性为1.2~6/10万人口。发生气胸后，胸膜腔内负压可变成正压，致使静脉回心血流受阻，产生程度不同的心、肺功能障碍。本节主要叙述自发性气胸。

【病因和发病机制】

正常情况下胸膜腔内没有气体，这是因为毛细血管血中各种气体分压的总和仅为706mmHg，比大气压低54mmHg。呼吸周期胸腔内压均为负压，系胸廓向外扩张，肺向内弹性回缩对抗产生的。胸腔内出现气体仅在三种情况下发生：①肺泡与胸腔之间产生破口，气体将从肺泡进入胸腔直到压力差消失或破口闭合；②胸壁创伤产生与胸腔的交通；③胸腔内有产气的微生物。临床上主要见于前两种情况。气胸时失去了负压对肺的牵引作用，甚至因正压对肺产生压迫，使肺失去膨胀能力，表现为肺容积缩小、肺活量减低、最大通气量降低的限制性通气功能障碍。由于肺容积缩小，初期血流量并不减少，产生通气/血流比率减少，导致动静脉分流，出现低氧血症。大量气胸时，由于吸引静脉血回心的负压消失，甚至胸膜腔内正压对血管和心脏的压迫，使心脏充盈减少，心搏出量降低，引起心率增快、血压降低，甚至休克。张力性气胸可引起纵隔移位，循环障碍，甚或窒息死亡。

原发性自发性气胸(primary spontaneous pneumothorax，PSP)多见于瘦高体型的男性青壮年，常规X线检查肺部无显著病变，但可有胸膜下肺大疱(pleural bleb)，多在肺尖部，此种胸膜下肺大疱的原因尚不清楚，与吸烟、身高和小气道炎症可能有关，也可能与非特异性炎症瘢痕或弹性纤维先天性发育不良有关。

继发性自发性气胸(secondary spontaneous pneumothorax，SSP)多见于有基础肺部病变者，由于病变引起细支气管不完全阻塞，形成肺大疱(emphysematous bulla)破裂。如肺结核、慢阻肺、肺癌、肺脓肿、肺尘埃沉着症及淋巴管平滑肌瘤病等。月经性气胸仅在月经来潮前后24~72小时内发生，病理机制尚不清楚，可能是胸膜上有异位子宫内膜破裂所致。妊娠期气胸可因每次妊娠而发生，可能跟激素变化和胸廓顺应性改变有关。

脏层胸膜破裂或胸膜粘连带撕裂，如其中的血管破裂可形成自发性血气胸。航空、潜水作业而无适当防护措施时，从高压环境突然进入低压环境，以及机械通气压力过高时，均可发生气胸。抬举重物用力过猛，剧咳，屏气，甚至大笑等，可能是促使气胸发生的诱因。

【临床类型】

根据脏层胸膜破裂情况不同及其发生后对胸腔内压力的影响，自发性气胸通常分为以下三种类型。

(一)闭合性(单纯性)气胸

胸膜破裂口较小，随肺萎缩而闭合，空气不再继续进入胸膜腔。胸膜腔内压接近或略超过大气压，测定时可为正压亦可为负压，视气体量多少而定。抽气后压力下降而不复升，表明其破裂口已不再漏气。

(二)交通性(开放性)气胸

破裂口较大或因两层胸膜间有粘连或牵拉，使破口持续开放，吸气与呼气时空气自由进出胸膜腔。胸膜腔内压在$0cmH_2O$上下波动；抽气后可呈负压，但观察数分钟，压力又复升至抽气

笔记

前水平。

(三) 张力性(高压性)气胸

破裂口呈单向活瓣或活塞作用,吸气时胸廓扩大,胸膜腔内压变小,空气进入胸膜腔;呼气时胸膜腔内压升高,压迫活瓣使之关闭,致使胸膜腔内空气越积越多,内压持续升高,使肺脏受压,纵隔向健侧移位,影响心脏血液回流。此型气胸胸膜腔内压测定常超过 10cmH_2O,甚至高达 20cmH_2O,抽气后胸膜腔内压可下降,但又迅速复升,对机体呼吸循环功能的影响最大,必须紧急抢救处理。

【临床表现】

症状轻重与有无肺的基础疾病及功能状态、气胸发生的速度、胸膜腔内积气量及其压力大小三个因素有关。若原已存在严重肺功能减退,即使气胸量小,也可有明显的呼吸困难,即症状与气胸量不成比例;年轻人即使肺压缩 80% 以上,有的症状亦可以很轻。因此,SSP 比 PSP 患者症状更为明显或程度更重。

(一) 症状

起病前有的患者可能有持重物、屏气、剧烈体力活动等诱因,但大多数患者在正常活动或安静休息时发生,偶有在睡眠中发病者。大多数起病急骤,患者突感一侧胸痛,针刺样或刀割样,持续时间短暂,继之胸闷和呼吸困难,可伴有刺激性咳嗽,系气体刺激胸膜所致。少数患者可发生双侧气胸,以呼吸困难为突出表现。积气量大或原已有较严重的慢性肺疾病者,呼吸困难明显,患者不能平卧。如果侧卧,则被迫气胸侧向上卧位,以减轻呼吸困难。

张力性气胸时胸膜腔内压骤然升高,肺被压缩,纵隔移位,迅速出现严重呼吸循环障碍;患者表情紧张、胸闷、挣扎坐起、烦躁不安、发绀、冷汗、脉速、虚脱、心律失常,甚至发生意识不清、呼吸衰竭。

(二) 体征

取决于积气量的多少和是否伴有胸腔积液。少量气胸体征不明显,尤其在肺气肿患者更难确定,听诊呼吸音减弱具有重要意义。大量气胸时,气管向健侧移位,患侧胸部隆起,呼吸运动与触觉语颤减弱,叩诊过清音或鼓音,心或肝浊音界缩小或消失,听诊呼吸音减弱或消失。左侧少量气胸或纵隔气肿时,有时可在左心缘处听到与心跳一致的气泡破裂音,称 Hamman 征。液气胸时,胸内有振水声。血气胸如失血量过多,可使血压下降,甚至发生失血性休克。

为了便于临床观察和处理,根据临床表现把自发性气胸分成稳定型和不稳定型,符合下列所有表现者为稳定型,否则为不稳定型:呼吸频率<24 次/分;心率 60～120 次/分;血压正常;呼吸室内空气时 SaO_2>90%;两次呼吸间隔说话成句。

【影像学检查】

立位后前位 X 线胸片检查是诊断气胸的重要方法,可显示肺受压程度,肺内病变情况以及有无胸膜粘连、胸腔积液及纵隔移位等。必要时可摄侧位胸片。气胸的典型表现为外凸弧形的细线条形阴影,称为气胸线,线外透亮度增高,无肺纹理,线内为压缩的肺组织。大量气胸时,肺脏向肺门回缩,呈圆球形阴影。大量气胸或张力性气胸常显示纵隔及心脏移向健侧。合并纵隔气肿在纵隔旁和心缘旁可见透光带。

肺结核或肺部慢性炎症使胸膜多处粘连,气胸时多呈局限性包裹,有时气胸互相通连。气胸若延及下部胸腔,肋膈角变锐利。合并胸腔积液时,显示气液平面。局限性气胸在后前位胸片易遗漏,侧位胸片可协助诊断。

CT 表现为胸膜腔内出现极低密度的气体影,伴有肺组织不同程度的萎缩改变。CT 对于小量气胸、局限性气胸以及肺大疱与气胸的鉴别比 X 线胸片更敏感和准确。对气胸量大小的评价也更为准确。

气胸容量的大小可依据 X 线胸片判断。由于气胸容量近似于肺直径立方和单侧胸腔直径立方的比率[(单侧胸腔直径^3-肺直径^3)/单侧胸腔直径^3)],在肺门水平侧胸壁至肺边缘的距离

笔记

为1cm时，约占单侧胸腔容量的25%左右，2cm时约50%。故从侧胸壁与肺边缘的距离≥2cm为大量气胸，<2cm为小量气胸。如从肺尖气胸线至胸腔顶部估计气胸大小，距离≥3cm为大量气胸，<3cm为小量气胸（图2-12-4）。由于目前大多数医院已使用影像归档与通信系统（picture-archiving communication systems，PACS），故在测量气胸量时可使用其辅助功能，对测定气胸量的大小可能更准确。

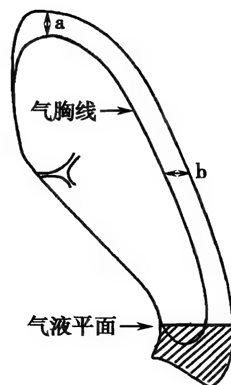


图2-12-4　气胸容量测定法

【诊断和鉴别诊断】

根据临床症状、体征及影像学表现，气胸的诊断通常并不困难。X线或CT显示气胸线是确诊依据，若病情十分危重无法搬动做X线检查时，应当机立断在患侧胸腔体征最明显处试验穿刺，如抽出气体，可证实气胸的诊断。

自发性气胸尤其是老年人和原有心、肺慢性疾病者，临床表现酷似其他心、肺急症，必须认真鉴别。

（一）哮喘与慢性阻塞性肺疾病

两者均有不同程度的气促及呼吸困难，体征亦与自发性气胸相似，但哮喘患者常有反复阵发性喘息发作史，慢阻肺患者的呼吸困难多呈长期缓慢进行性加重。当哮喘及慢阻肺患者突发严重呼吸困难、冷汗、烦躁，支气管舒张剂、抗感染药物等治疗效果不好，且症状加剧，应考虑并发气胸的可能，X线检查有助鉴别。

（二）急性心肌梗死

有突然胸痛、胸闷、甚至呼吸困难、休克等临床表现，但常有高血压、动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病史。体征、心电图、X线检查、血清酶学检查有助于诊断。

（三）肺血栓栓塞症

大面积肺栓塞也可突发起病，呼吸困难，胸痛，烦躁不安，惊恐甚或濒死感，临床上酷似自发性气胸。但患者可有咯血、低热和晕厥，并常有下肢或盆腔血栓性静脉炎、骨折、手术后、脑卒中、心房颤动等病史，或发生于长期卧床的老年患者。体检、胸部X线检查可鉴别。

（四）肺大疱

位于肺周边的肺大疱，尤其是巨型肺大疱易被误认为气胸。肺大疱通常起病缓慢，呼吸困难并不严重，而气胸症状多突然发生。影像学上，肺大疱气腔呈圆形或卵圆形，疱内有细小的条纹理，为肺小叶或血管的残遗物。肺大疱向周围膨胀，将肺压向肺尖区、肋膈角及心膈角。而气胸则呈胸外侧的透光带，其中无肺纹理可见。从不同角度作胸部透视，可见肺大疱为圆形透光区，在大疱的边缘看不到发丝状气胸线。肺大疱内压力与大气压相仿，抽气后，大疱容积无明显改变。如误对肺大疱抽气测压，甚易引起气胸，须认真鉴别。

（五）其他

消化性溃疡穿孔、胸膜炎、肺癌、膈疝等，偶可有急起的胸痛、上腹痛及气促等，亦应注意与自发性气胸鉴别。

【治疗】

目的是促进患侧肺复张、消除病因及减少复发。具体措施有保守治疗、胸腔减压、经胸腔镜手术或开胸手术等。应根据气胸的类型与病因、发生频次、肺压缩程度、病情状态及有无并发症等适当选择。部分轻症者可经保守治疗治愈，但多数需作胸腔减压帮助患肺复张，少数患者（约10%～20%）需手术治疗。

影响肺复张的因素包括患者年龄、基础肺疾病、气胸类型、肺萎陷时间长短以及治疗措施等。老年人肺复张的时间通常较长；交通性气胸较闭合性气胸需时长；有基础肺疾病、肺萎陷时

笔记

间长者肺复张的时间亦长；单纯卧床休息肺复张的时间显然较胸腔闭式引流或胸腔穿刺抽气为长。有支气管胸膜瘘、脏层胸膜增厚、支气管阻塞者，均可妨碍肺复张，并易导致慢性持续性气胸。

（一）保守治疗

适用于稳定型小量气胸，首次发生的症状较轻的闭合性气胸。应严格卧床休息，酌情予镇静、镇痛等药物。由于胸腔内气体分压和肺毛细血管内气体分压存在压力差，每日可自行吸收胸腔内气体容积（胸片的气胸面积）的1.25%～2.20%。高浓度吸氧可加快胸腔内气体的吸收，经鼻导管或面罩吸入10L/min的氧，可达到比较满意的疗效。保守治疗需密切监测病情改变，尤其在气胸发生后24～48小时内。如患者年龄偏大，并有肺基础疾病如慢阻肺，其胸膜破裂口愈合慢，呼吸困难等症状严重，即使气胸量较小，原则上亦不主张保守治疗。

（二）排气疗法

1. 胸腔穿刺抽气 适用于小量气胸（20%以下），呼吸困难较轻，心肺功能尚好的闭合性气胸患者。抽气可加速肺复张，迅速缓解症状。通常选择患侧胸部锁骨中线第2肋间为穿刺点，局限性气胸则要选择相应的穿刺部位。皮肤消毒后用气胸针或细导管直接穿刺入胸腔，连接于50ml或100ml注射器或气胸机抽气并测压，直到患者呼吸困难缓解为止。一次抽气量不宜超过1000ml，每日或隔日抽气1次。张力性气胸病情危急，应迅速解除胸腔内正压以避免发生严重并发症，如无条件紧急插管引流，紧急时亦需立即胸腔穿刺排气；无抽气设备时，为了抢救患者生命，可用粗针头迅速刺入胸膜腔以达到暂时减压的目的。亦可用粗注射针头，在其尾部扎上橡皮指套，指套末端剪一小裂缝，插入胸腔作临时排气，此时高压气体从小裂缝排出，待胸腔内压减至负压时，套囊即行塌陷，小裂缝关闭，外界空气即不能进入胸膜腔。

2. 胸腔闭式引流 适用于不稳定型气胸，呼吸困难明显、肺压缩程度较重，交通性或张力性气胸，反复发生气胸的患者。无论其气胸容量多少，均应尽早行胸腔闭式引流。对经胸腔穿刺抽气效果不佳者也应插管引流。插管部位一般多取锁骨中线外侧第2肋间，或腋前线第4～5肋间，如为局限性气胸或需引流胸腔积液，则应根据X线胸片选择适当部位插管。在选定部位局麻下沿肋骨上缘平行作1.5～2cm皮肤切口，用套管针穿刺进入胸膜腔，拔去针芯，通过套管将灭菌胶管插入胸腔。或经钝性分离肋间组织达胸膜，再穿破胸膜将导管直接送入胸膜腔。目前多用带有针芯的硅胶管经切口直接插入胸腔，使用方便。16～22F导管适用于大多数患者，如有支气管胸膜瘘或机械通气的患者，应选择24～28F的大导管。导管固定后，另一端可连接Heimlich单向活瓣，或置于水封瓶的水面下1～2cm（图2-12-5），使胸膜腔内压力保持在-1～-2cmH_2O以下，插管成功则导管持续逸出气泡，呼吸困难迅速缓解，压缩的肺可在几小时至数天内复张。对肺压缩严重，时间较长的患者，插管后应夹住引流管分次引流，避免胸腔内压力骤降产生肺复张后肺水肿。如未见气泡溢出1～2天，患者气急症状消失，胸片见肺已全部复张时，可以拔除导管。有时虽未见气泡冒出水面，但患者症状缓解不明显，应考虑为导管不通畅，或部分滑出胸膜腔，需及时更换导管或作其他处理。

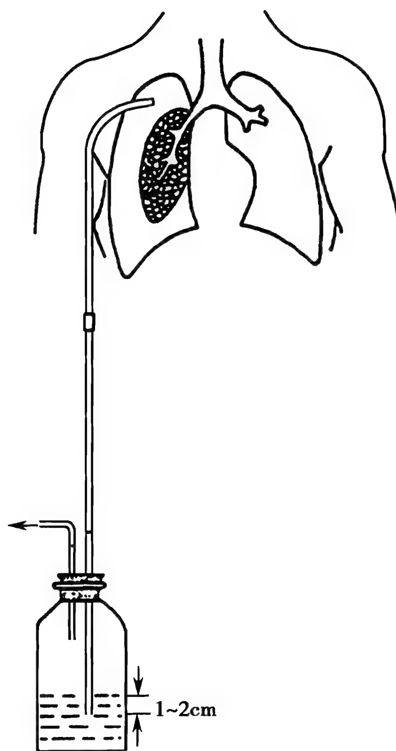


图2-12-5 水封瓶闭式引流装置

PSP经导管引流后，即可使肺完全复张；SSP常因气

笔记

胸分隔，单导管引流效果不佳，有时需在患侧胸腔插入多根导管。两侧同时发生气胸者，可在双侧胸腔作插管引流。若经水封瓶引流后胸膜破口仍未愈合，表现水封瓶中持续气泡逸出，可加用负压吸引装置（图 2-12-6）。可用低负压可调节吸引机，如吸引机形成的负压过大，可用调压瓶调节，一般负压为-10～-20cmH_2O，如果负压超过设置值，则空气由压力调节管进入调压瓶，因此胸腔所承受的吸引负压不会超过设置值，可避免过大的负压吸引对肺的损伤。

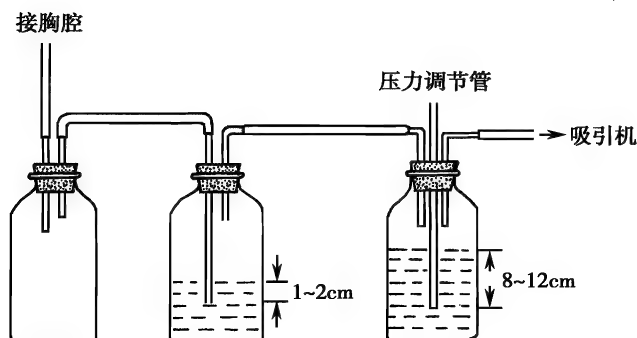


图 2-12-6 负压吸引水瓶装置

闭式负压吸引宜连续，如经 12 小时后肺仍未复张，应查找原因。如无气泡冒出，表示肺已复张，停止负压吸引，观察 2～3 天，经胸片证实气胸未再复发后，即可拔除引流管。

水封瓶应放在低于患者胸部的地方（如患者床下），以免瓶内的水反流进入胸腔。应用各式插管引流排气过程中，应注意严格消毒，防止发生感染。

（三）化学性胸膜固定术

由于气胸复发率高，为了预防复发，可胸腔内注入硬化剂，产生无菌性胸膜炎症，使脏层和壁层胸膜粘连从而消灭胸膜腔间隙。适应于不宜手术或拒绝手术的下列患者：①持续性或复发性气胸；②双侧气胸；③合并肺大疱；④肺功能不全，不能耐受手术者。常用的硬化剂有多西环素、滑石粉等，用生理盐水 60～100ml 稀释后经胸腔导管注入，夹管 1～2 小时后引流；或经胸腔镜直视下喷洒粉剂。胸腔注入硬化剂前，尽可能使肺完全复张。为避免药物引起的局部剧痛，先注入适量利多卡因（标准剂量 200mg），让患者转动体位，充分麻醉胸膜，15～20 分钟后注入硬化剂。若一次无效，可重复注药。观察 1～3 天，经 X 线胸片证实气胸已吸收，可拔除引流管。此法成功率高，主要不良反应为胸痛，发热，滑石粉可引起急性呼吸窘迫综合征，应用时应予注意。

（四）手术治疗

经内科治疗无效的气胸为手术适应证，主要适应于长期气胸、血气胸、双侧气胸、复发性气胸、张力性气胸引流失败者、胸膜增厚致肺膨胀不全或多发性肺大疱者。手术治疗成功率高，复发率低。

1. 胸腔镜 直视下粘连带烙断术可促使受牵拉的破口关闭；对肺大疱或破裂口喷涂纤维蛋白胶或医用 ZT 胶；或用 Nd-YAG 激光或二氧化碳激光烧灼<20mm 的肺大疱。电视辅助胸腔镜手术可行肺大疱结扎、肺段或肺叶切除，具有微创、安全、不易复发等优点。

2. 开胸手术 如无禁忌，亦可考虑开胸修补破口，肺大疱结扎，手术过程中用纱布擦拭胸腔上部壁层胸膜，有助于促进术后胸膜粘连。若肺内原有明显病变，可考虑将肺叶或肺段切除。手术治疗远期效果最好，复发率最低。

（五）并发症及其处理

1. 脓气胸 由金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌以及多种厌氧菌引起的坏死性肺炎、肺脓肿以及干酪样肺炎可并发脓气胸，也可因胸穿或肋间插管引流医

笔记

源性感染所致。病情多危重，常有支气管胸膜瘘形成。脓液中可查到病原菌。除积极使用抗生素外，应插管引流，胸腔内生理盐水冲洗，必要时应根据具体情况考虑手术。

2. 血气胸 气胸伴有胸膜腔内出血常与胸膜粘连带内血管断裂有关，肺完全复张后，出血多能自行停止，若出血不止，除抽气排液及适当输血外，应考虑开胸结扎出血的血管。

3. 纵隔气肿与皮下气肿 由于肺泡破裂逸出的气体进入肺间质，形成间质性肺气肿。肺间质内的气体沿着血管鞘进入纵隔，甚至进入胸部或腹部皮下组织，导致皮下气肿。张力性气胸抽气或闭式引流后，亦可沿针孔或切口出现胸壁皮下气肿，或全身皮下气肿及纵隔气肿。大多数患者并无症状，但颈部可因皮下积气而变粗。气体积聚在纵隔间隙可压迫纵隔大血管，出现干咳、呼吸困难、呕吐及胸骨后疼痛，并向双肩或双臂放射。疼痛可因呼吸运动及吞咽动作而加剧。患者发绀、颈静脉怒张、脉速、低血压、心浊音界缩小或消失、心音遥远、心尖部可听到清晰的与心跳同步的“卡嗒”声（Hamman 征）。X 线检查于纵隔旁或心缘旁（主要为左心缘）可见透明带。皮下气肿及纵隔气肿随胸腔内气体排出减压而自行吸收。吸入较高浓度的氧气可增加纵隔内氧浓度，有利于气肿消散。若纵隔气肿张力过高影响呼吸及循环，可作胸骨上窝切开排气。

【预防】

气胸患者禁止乘坐飞机，因为在高空上可加重病情，引致严重后果；如肺完全复张后 1 周可乘坐飞机。英国胸科学会（BTS）则建议，如气胸患者未接受外科手术治疗，气胸发生后一年内不要乘坐飞机，因为有复发的危险。

（谢灿茂）

笔记

第十三章　睡眠呼吸暂停低通气综合征

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome,SAHS)是多种原因导致睡眠状态下反复出现低通气和(或)呼吸中断,引起间歇性低氧血症伴高碳酸血症以及睡眠结构紊乱,进而使机体发生一系列病理生理改变的临床综合征。主要临床表现为睡眠打鼾伴呼吸暂停及日间嗜睡、疲乏等。随病情发展可导致高血压、冠心病、心律失常、脑血管意外、糖与脂类代谢紊乱及肺动脉高压等一系列并发症。

【定义和分型】

睡眠呼吸暂停(sleep apnea)是指睡眠过程中口鼻呼吸气流停止10秒或以上。其类型可分为①中枢型睡眠呼吸暂停(CSA):无上气道阻塞,呼吸气流及胸腹部的呼吸运动均消失;②阻塞型睡眠呼吸暂停(OSA):上气道完全阻塞,呼吸气流消失但胸腹呼吸运动仍存在,常呈现矛盾运动;③混合型睡眠呼吸暂停(MSA):兼有两者的特点,两种呼吸暂停发生在同一患者。相应的综合征称为中枢型睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea hypopnea syndrome,CSAS)、阻塞型睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,OSAS)和混合型睡眠呼吸暂停综合征(MSAS),临床上以OSAS最为常见。

低通气(hypopnea)是指睡眠过程中口鼻气流较基础水平降低≥30%伴动脉血氧饱和度(SaO_2)减低≥4%;或口鼻气流较基础水平降低≥50%伴SaO_2减低≥3%或微觉醒。由于低通气的临床后果及诊治与睡眠呼吸暂停相同,常常合称为SAHS。

SAHS是指每夜7小时睡眠过程中呼吸暂停和(或)低通气反复发作30次以上或睡眠呼吸暂停低通气发作≥5次/小时并伴有白天嗜睡等临床症状。每小时呼吸暂停低通气的次数称为睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index,AHI),结合临床症状和并发症的发生情况,可用于评估病情的严重程度。

睡眠呼吸暂停和低通气的分型见图2-13-1。

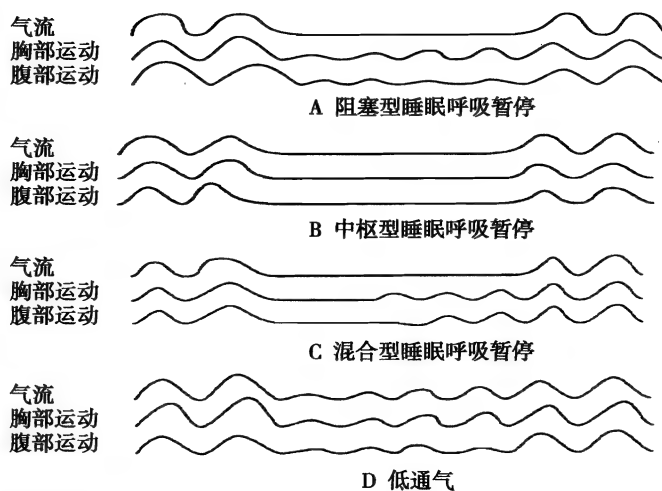


图2-13-1　睡眠呼吸暂停和低通气的分型

A. 阻塞型睡眠呼吸暂停:呼吸气流消失但胸腹呼吸运动仍存在;
B. 中枢型睡眠呼吸暂停:呼吸气流及胸腹部呼吸运动均消失;
C. 混合型睡眠呼吸暂停:呼吸暂停过程中先出现CSA,接着为OSA;
D. 低通气:呼吸气流幅度降低但未完全消失

笔记

【流行病学】

在欧美等发达国家,SAHS 的成人患病率约 2% ~4% ,国内多家医院的流行病学调查显示有症状的 SAHS 的患病率为 3.5% ~4.8% 。男女患者的比率大约为 2 ~4∶1,进入更年期后女性的患病率明显升高。老年人睡眠时呼吸暂停的发生率增加,但 65 岁以上的重症患者减少。

【病因和发病机制】

(一) 中枢型睡眠呼吸暂停综合征(CSAHS)

CSAHS 一般不超过呼吸暂停患者的 10% ,原发性更为少见,继发性 CSAHS 的常见病因包括各种中枢神经系统疾病、脑外伤、充血性心力衰竭、麻醉和药物中毒等。神经系统病变主要有血管栓塞或变性疾病引起的脑干、脊髓病变,脊髓灰白质炎,脑炎,枕骨大孔发育畸形和家族性自主神经功能异常等。一半以上的慢性充血性心力衰竭患者出现称为 Cheyne-Stokes 模式的中枢型睡眠呼吸暂停。中枢型睡眠呼吸暂停的发生主要与呼吸中枢呼吸调控功能的不稳定性增强有关。

(二) 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)

OSAHS 是最常见的睡眠呼吸疾病。其发病有家庭聚集性和遗传倾向,多数患者肥胖或超重,存在上呼吸道包括鼻、咽部位的解剖狭窄,如变应性鼻炎、鼻息肉、扁桃体腺样体肥大、软腭下垂松弛、悬雍垂过长过粗、舌体肥大、舌根后坠、下颌后缩、颞颌关节功能障碍和小颌畸形等。部分内分泌疾病如甲状腺功能减退症、肢端肥大症常合并 OSAHS。OSAHS 的发生与上气道解剖学狭窄直接相关,呼吸中枢反应性降低及与神经、体液、内分泌等因素亦与发病有关。

【临床表现】

临床上最常见的 SAHS 是 OSAHS,其临床特点主要包括睡眠时打鼾、他人目击的呼吸暂停和日间嗜睡。患者多伴发不同器官的损害,生活质量受到严重影响。

(一) 夜间临床表现

1. 打鼾 几乎所有的 OSAHS 患者均有打鼾。典型者表现为鼾声响亮且不规律,伴间歇性呼吸停顿,往往是鼾声-气流停止-喘气-鼾声交替出现。夜间或晨起口干是自我发现夜间打鼾的可靠征象。

2. 呼吸暂停 是主要症状,多为同室或同床睡眠者发现患者有呼吸间歇停顿现象。一般气流中断的时间为数十秒,个别长达 2 分钟以上,多伴随大喘气、憋醒或响亮的鼾声而终止。患者多有胸腹呼吸的矛盾运动,严重者可出现发绀、昏迷。

3. 憋醒 多数患者只出现脑电图觉醒波,少数会突然憋醒而坐起,感觉心慌、胸闷、心前区不适,深快呼吸后胸闷可迅速缓解,有时伴胸痛,症状与不稳定型心绞痛极其相似。有食管反流者可伴剧烈呛咳。

4. 多动不安 患者夜间睡眠多动与不宁,频繁翻身,肢体舞动甚至因窒息而挣扎。

5. 夜尿增多 部分患者诉夜间小便次数增多,少数患者出现遗尿。以老年人和重症者表现最为突出。

6. 睡眠行为异常 表现为磨牙,惊恐,呓语,幻听和做噩梦等。

(二) 白天临床表现

1. 嗜睡 是主要症状,也是患者就诊最常见的主诉。轻者表现为开会时或看电视、报纸时困倦、瞌睡,重者在吃饭、与人谈话时即可入睡。入睡快是较敏感的征象。

2. 疲倦乏力 患者常感睡觉不解乏,醒后没有清醒感。白天疲倦乏力,工作效率下降。

3. 认知行为功能障碍 注意力不集中,精细操作能力下降,记忆力、判断力和反应能力下降,症状严重时不能胜任工作,可加重老年痴呆症状。

4. 头痛头晕 常在清晨或夜间出现,隐痛多见,不剧烈,可持续 1 ~2 小时。与血压升高、高 CO_2 致脑血管扩张有关。

笔记

5. 个性变化 烦躁、易激动、焦虑和多疑等，家庭和社会生活均受一定影响，可表现抑郁症状。

6. 性功能减退 约有10%的男性患者可出现性欲减退甚至阳痿。

（三）并发症及全身靶器官损害的表现

OSAHS患者由于反复发作的夜间间歇性缺氧和睡眠结构破坏，可引起一系列靶器官功能受损，包括高血压、冠心病、心律失常、肺动脉高压和肺源性心脏病、缺血性或出血性脑卒中、代谢综合征、心理异常和情绪障碍等症状和体征。此外，OSAHS也可引起左心衰竭、哮喘夜间反复发作，儿童患有OSAHS可导致发育迟缓、智力降低。

（四）体征

多数患者肥胖或超重，可见颈粗短、下颌短小、下颌后缩，鼻甲肥大和鼻息肉、鼻中隔偏曲，口咽部阻塞、软腭垂肥大下垂、扁桃体和腺样体肥大、舌体肥大等。

【实验室和其他检查】

（一）血常规及动脉血气分析

病程长、低氧血症严重者，血红细胞计数和血红蛋白可有不同程度的增加。当病情严重或已并发肺心病、呼吸衰竭者，可有低氧血症、高碳酸血症和呼吸性酸中毒。

（二）多导睡眠图（polysomnography，PSG）

通过多导生理记录仪进行睡眠呼吸监测是确诊SAHS的主要手段，通过监测可确定病情严重程度并分型，及与其他睡眠疾病相鉴别，评价各种治疗手段对OSAHS的疗效。可参照AHI及夜间最低SaO_2对SAHS病情严重程度进行分级，分级标准见表2-13-1，实践中多需要结合临床表现和并发症的发生情况综合评估。家庭或床边应用的便携式初筛仪也可作为OSAHS的初步筛查。

表2-13-1 SAHS的病情程度分级

病情分度	AHI（次/小时）	夜间最低SaO_2（%）
轻度	5～15	85～90
中度	>15～30	80～<85
重度	>30	<80

（三）胸部X线检查

并发肺动脉高压、高血压、冠心病时，可有心影增大，肺动脉段突出等相应表现。

（四）肺功能检查

患者可表现为限制性肺通气功能障碍，流速容量曲线的吸气部分平坦或出现凹陷。肺功能受损程度与血气改变不匹配提示有OSAHS的可能。

（五）心电图及超声心动图检查

有高血压、冠心病时，出现心肌肥厚、心肌缺血或心律失常等变化。动态心电图检查发现夜间心律失常提示OSAHS的可能。

（六）其他

头颅X线检查可以定量地了解颌面部异常的程度，鼻咽镜检查有助于评价上气道解剖异常的程度，对判断阻塞层面和程度及是否考虑手术治疗有帮助。

【诊断】

根据典型临床症状和体征，诊断SAHS并不困难，确诊并了解病情的严重程度和类型，则需进行相应的检查。

笔记

根据患者睡眠时打鼾伴呼吸暂停、白天嗜睡、肥胖、颈围粗、上气道狭窄及其他临床症状可

作出 OSAHS 临床初步诊断。PSG 监测 AHI≥5 次/小时,伴有日间嗜睡者等症状者可确定诊断。

【鉴别诊断】

（一）单纯性鼾症

睡眠时有明显的鼾声,规律而均匀,可有日间嗜睡、疲劳。PSG 检查 AHI 小于 5,睡眠低氧血症不明显。

（二）上气道阻力综合征

上气道阻力增加,PSG 检查反复出现 α 醒觉波,夜间微醒觉>10 次/小时,睡眠连续性中断,有疲倦及白天嗜睡,可有或无明显鼾声,无呼吸暂停和低氧血症。食管压力测定可反映与胸腔内压力的变化及呼吸努力相关的觉醒。试验性无创通气治疗常可缓解症状。

（三）发作性睡病

是 OSAHS 外引起白天犯困的第二大病因。主要表现为白天过度嗜睡、发作性猝倒、睡眠瘫痪和睡眠幻觉,多发生在青少年。除典型的猝倒症状外,主要诊断依据为多次小睡睡眠潜伏时间试验时平均睡眠潜伏期<8 分钟伴≥2 次的异常快速眼动睡眠。鉴别时应注意询问家族史、发病年龄、主要症状及 PSG 监测的结果,同时应注意该病与 OSAHS 合并发生的机会也很多,临床上不可漏诊。少数有家族史。

【治疗】

睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗目的是消除睡眠低氧和睡眠结构紊乱,改善临床症状,防止并发症的发生,提高患者生活质量,改善预后。

（一）一般治疗

1. **减肥**　包括饮食控制、药物或手术。

2. **睡眠体位改变**　侧位睡眠,抬高床头。

3. 戒烟酒,慎用镇静促眠药物。

（二）病因治疗

纠正引起 OSAHS 或使之加重的基础疾病,如应用甲状腺素治疗甲状腺功能减低等。

（三）药物治疗

因疗效不肯定,目前尚无有效的药物治疗。

（四）无创气道正压通气治疗

包括持续气道正压通气(continuous positive airway pressure,CPAP)、双水平气道正压通气(bi-level positive airway pressure,BiPAP)和智能型 CPAP(auto-CPAP)。受睡眠体位、睡眠阶段、体重和上气道结构等因素的影响,不同患者维持上气道开放所需的最低有效治疗压力不同,同一患者在一夜睡眠中的不同阶段所需压力也不断变化。因此,在进行无创通气治疗前应先行压力滴定(pressure titration),设定个体所需最适治疗压力后在家中长期治疗,并定期复诊,根据病情变化调整治疗压力。

1. **经鼻持续气道内正压通气(nasal-CPAP)**　是治疗中重度 OSAHS 患者的首选方法,采用气道内持续正压送气,可减低上气道阻力,使患者的功能残气量增加,特别是通过机械压力使上气道畅通,同时通过刺激气道感受器增加上呼吸道肌张力,从而防止睡眠时上气道塌陷。可以有效地消除夜间打鼾、改善睡眠结构、改善夜间呼吸暂停和低通气、纠正夜间低氧血症,也显著改善白天嗜睡、头痛及记忆力减退等症状。

适应证:①AHI≥15 次/小时的患者;②AHI<15 次/小时,但白天嗜睡等症状明显或合并心脑血管疾病和糖尿病的患者;③手术治疗失败或复发者;④不能耐受其他方法治疗者。

不良反应:口鼻黏膜干燥、憋气、局部压迫、结膜炎和皮肤过敏等。选择合适的鼻罩和加用湿化装置可以减轻不适症状。多可通过加温湿化、选择合适的鼻罩而改善。

禁忌证:昏迷,有肺大疱、咯血、气胸和血压不稳定者。

笔记

2. 双水平气道正压(BiPAP)治疗 使用鼻(面)罩呼吸机时，在吸气和呼气相分别给予不同的送气压力，在患者自然吸气时，送气压力较高，而自然呼气时，送气压力较低。因而既保证上气道开放，又更符合呼吸生理过程，利于 CO_2 排出，增加了治疗依从性。适用于 CPAP 压力需求较高的患者，不耐受 CPAP 者，OSAHS 合并 COPD(即重叠综合征)的 CO_2 潴留患者。

3. 智能(auto-CPAP)呼吸机治疗 根据患者夜间气道阻塞程度及阻力的不同，呼吸机送气压力随时调整。耐受性可能优于 CPAP 治疗。

(五) 口腔矫治器(oral appliance, OA)治疗

下颌前移器是目前临床应用较多的一种，通过前移下颌位置，使舌根部及舌骨前移，上气道扩大。优点是简单、温和、费用低。适应证：①单纯性鼾症；②轻、中度 OSAHS 患者；③不能耐受其他治疗方法者。有颞颌关节炎或功能障碍者不宜采用。

(六) 手术治疗

手术治疗包括耳鼻喉科手术和口腔颌面外科手术两大类，其主要目标是纠正鼻部及咽部的解剖狭窄、扩大口咽腔的面积，解除上气道阻塞或降低气道阻力。包括鼻手术(如鼻中隔矫正术、鼻息肉摘除术、鼻甲切除术等)、扁桃体手术、气管切开造瘘术、腭垂软腭咽成形术(uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)和正颌手术(如下颌前移术、颏前移术、颏前移和舌骨肌肉切断悬吊术、双颌前移术等)。

(沈华浩)

笔记

第十四章　急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是指由各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭。主要病理特征是炎症导致的肺微血管通透性增高,肺泡腔渗出富含蛋白质的液体,进而导致肺水肿及透明膜形成,常伴肺泡出血。主要病理生理改变是肺容积减少、肺顺应性降低和严重通气/血流比例失调。临床表现为呼吸窘迫、顽固性低氧血症和呼吸衰竭,肺部影像学表现为双肺渗出性病变。

为了强调 ARDS 为一动态发病过程,以便早期干预、提高临床疗效,以及对不同发展阶段的患者按严重程度进行分级,1994 年的美欧 ARDS 共识会议(AECC)同时提出了急性肺损伤(acute lung injury,ALI)/ARDS 的概念。ALI 和 ARDS 为同一疾病过程的两个阶段,ALI 代表早期和病情相对较轻的阶段,而 ARDS 代表后期病情较严重的阶段,55% 的 ALI 会在 3 天内进展为 ARDS。鉴于用不同名称区分严重程度可能给临床和研究带来困惑,2012 年发表在 *JAMA* 上的 ARDS 柏林定义取消了 ALI 命名,将本病统一称为 ARDS,原 ALI 基本相当于现在的轻症 ARDS。

【病因和发病机制】

(一) 病因

引起 ARDS 的原因或危险因素很多,可以分为肺内因素(直接因素)和肺外因素(间接因素),但是这些直接和间接因素及其所引起的炎症反应、影像改变及病理生理反应常常相互重叠。ARDS 的常见危险因素列于表 2-14-1。

表 2-14-1　急性呼吸窘迫综合征的常见危险因素

肺炎	重度烧伤
非肺源性感染中毒症	非心源性休克
胃内容物吸入	药物过量
大面积创伤	输血相关急性肺损伤
肺挫伤	肺血管炎
胰腺炎	溺水
吸入性肺损伤	

(二) 发病机制

ARDS 的发病机制尚未完全阐明。尽管有些致病因素可以对肺泡膜造成直接损伤,但是 ARDS 的本质是多种炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、血小板)及其释放的炎症介质和细胞因子间接介导的肺脏炎症反应。ARDS 是系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)的肺部表现。SIRS 即指机体失控的自我持续放大和自我破坏的炎症瀑布反应;机体与 SIRS 同时启动的一系列内源性抗炎介质和抗炎性内分泌激素引起的抗炎反应称为代偿性抗炎症反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome,CARS)。如果 SIRS 和 CARS 在疾病发展过程中出现平衡失调,则会导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)。ARDS 是 MODS 发生时最早受累或最常出现的脏器功能障碍表现。

炎症细胞和炎症介质是启动早期炎症反应与维持炎症反应的两个主要因素,在 ARDS 的发生发展中起关键作用。炎症细胞产生多种炎症介质和细胞因子,最重要的是肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1),导致大量中性粒细胞在肺内聚集、激活,并通过“呼吸暴发”释放氧自由基、蛋白酶和炎症介质,引起靶细胞损害,表现为肺毛细血管内皮细胞和

笔记

肺泡上皮细胞损伤，肺微血管通透性增高和微血栓形成，大量富含蛋白质和纤维蛋白的液体渗出至肺间质和肺泡，形成非心源性肺水肿，透明膜形成，进一步导致肺间质纤维化。

【病理】

ARDS 的病理改变为弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage)，主要表现为肺广泛性充血水肿和肺泡腔内透明膜形成。病理过程可分为三个阶段：渗出期、增生期和纤维化期，三个阶段常重叠存在。ARDS 肺脏大体表现为暗红色或暗紫红色的肝样变，重量明显增加，可见水肿、出血，切面有液体渗出，故有“湿肺”之称。显微镜下可见肺微血管充血、出血、微血栓形成，肺间质和肺泡腔内有富含蛋白质的水肿液及炎症细胞浸润。经过约 72 小时后，由凝结的血浆蛋白、细胞碎片、纤维素及残余的肺表面活性物质混合形成透明膜，伴灶性或大面积肺泡萎陷。可见 Ⅰ 型肺泡上皮细胞受损坏死。经 1～3 周以后，逐渐过渡到增生期和纤维化期。可见 Ⅱ 型肺泡上皮细胞、成纤维细胞增生和胶原沉积。部分肺泡的透明膜经吸收消散而修复，亦可有部分形成纤维化。ARDS 患者容易合并或继发肺部感染，可形成肺小脓肿等炎症改变。

【病理生理】

由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤，肺泡膜通透性增加，引起肺间质和肺泡水肿；肺表面活性物质减少，导致小气道陷闭和肺泡萎陷不张。通过 CT 观察发现，ARDS 肺形态改变具有两个特点，一是肺水肿和肺不张在肺内呈“不均一”分布，即在重力依赖区(dependent regions，仰卧位时靠近背部的肺区)以肺水肿和肺不张为主，通气功能极差，而在非重力依赖区(non-dependent regions，仰卧位时靠近前胸壁的肺区)的肺泡通气功能基本正常；二是由于肺水肿和肺泡萎陷，使功能残气量和有效参与气体交换的肺泡数量减少，因而称 ARDS 患者的肺为“婴儿肺(baby lung)”或“小肺(small lung)”。上述病理和肺形态改变可引起严重通气/血流比例失调、肺内分流和弥散障碍，造成顽固性低氧血症和呼吸窘迫。呼吸窘迫的发生机制主要有：①低氧血症刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器，反射性刺激呼吸中枢，产生过度通气；②肺充血、水肿刺激毛细血管旁 J 感受器，反射性使呼吸加深、加快，导致呼吸窘迫。由于呼吸的代偿，$PaCO_2$最初可以降低或正常。极端严重者，由于肺通气量减少以及呼吸窘迫加重呼吸肌疲劳，可发生高碳酸血症。

【临床表现】

ARDS 大多数于原发病起病后 72 小时内发生，几乎不超过 7 天。除原发病的相应症状和体征外，最早出现的症状是呼吸增快，并呈进行性加重的呼吸困难、发绀，常伴有烦躁、焦虑、出汗等。其呼吸困难的特点是呼吸深快、费力，患者常感到胸廓紧束、严重憋气，即呼吸窘迫，不能用通常的吸氧疗法改善，亦不能用其他原发心肺疾病(如气胸、肺气肿、肺不张、肺炎、心力衰竭)解释。早期体征可无异常，或仅在双肺闻及少量细湿啰音；后期多可闻及水泡音，可有管状呼吸音。

【影像及实验室检查】

(一) X 线胸片

早期可无异常，或呈轻度间质改变，表现为边缘模糊的肺纹理增多，继之出现斑片状以至融合成大片状的磨玻璃或实变浸润影(图 2-14-1)。其演变过程符合肺水肿的特点，快速多变；后期可出现肺间质纤维化的改变。



图 2-14-1 ARDS 患者的 X 线胸片显示两肺广泛斑片浸润影

笔记

（二）动脉血气分析

典型的改变为PaO_2降低，$PaCO_2$降低，pH 升高。根据动脉血气分析和吸入氧浓度可计算肺氧合功能指标，如肺泡-动脉氧分压差［$P_{(A-a)}O_2$］、肺内分流（Q_S/Q_T）、呼吸指数［$P_{(A-a)}O_2/PaO_2$］、氧合指数（PaO_2/FiO_2）等指标，对建立诊断、严重性分级和疗效评价等均有重要意义。

目前在临床上以 PaO_2/FiO_2最为常用，PaO_2的单位采用 mmHg，FiO_2为吸入氧浓度（吸入氧分数），如某位患者在吸入 40% 氧气的条件下，PaO_2为 80mmHg，则 PaO_2/FiO_2为 80/0.4＝200mmHg。PaO_2/FiO_2正常值为 400～500mmHg，≤300mmHg 是诊断 ARDS 的必要条件。考虑到 ARDS 的病理生理特点，新的 ARDS 柏林定义对监测 PaO_2/FiO_2时患者的呼吸支持形式进行了限制，规定在监测动脉血气分析时患者应用的呼气末正压（PEEP）/持续气道内正压（CPAP）不低于 $5cmH_2O$。

早期由于过度通气而出现呼碱，pH 可高于正常，$PaCO_2$低于正常。后期若出现呼吸肌疲劳或合并代谢性酸中毒，则 pH 可低于正常，甚至出现 $PaCO_2$高于正常。

（三）床边呼吸功能监测

ARDS 时血管外肺水增加、肺顺应性降低、出现明显的肺内右向左分流，但无呼吸气流受限。上述改变，对 ARDS 疾病严重性评价和疗效判断有一定的意义。

（四）心脏超声和 Swan-Ganz 导管检查

有助于明确心脏情况和指导治疗。通过置入 Swan-Ganz 导管可测定肺动脉楔压（PAWP），这是反映左心房压较为可靠的指标。PAWP 一般<12mmHg，若>18mmHg 则支持左心衰竭的诊断。考虑到心源性肺水肿和 ARDS 有合并存在的可能性，目前认为 PAWP>18mmHg 并非 ARDS 的排除标准，如果呼吸衰竭的临床表现不能完全用左心衰竭解释时，应考虑 ARDS 诊断。

【诊断】

根据 ARDS 柏林定义，满足如下 4 项条件方可诊断 ARDS。

1. 明确诱因下 1 周内出现的急性或进展性呼吸困难。

2. 胸部 X 线平片/胸部 CT 显示双肺浸润影，不能完全用胸腔积液、肺叶/全肺不张和结节影解释。

3. 呼吸衰竭不能完全用心力衰竭和液体负荷过重解释。如果临床没有危险因素，需要用客观检查（如超声心动图）来评价心源性肺水肿。

4. **低氧血症**　根据 PaO_2/FiO_2确立 ARDS 诊断，并将其按严重程度分为轻度、中度和重度 3 种。需要注意的是上述氧合指数中 PaO_2的监测都是在机械通气参数 PEEP/CPAP 不低于 $5cmH_2O$ 的条件下测得；所在地海拔超过 1000m 时，需对 PaO_2/FiO_2进行校正，校正后的 PaO_2/FiO_2＝（PaO_2/FiO_2）×（所在地大气压值/760）。

轻度：200mmHg<PaO_2/FiO_2≤300mmHg

中度：100mmHg<PaO_2/FiO_2≤200mmHg

重度：PaO_2/FiO_2≤100mmHg

【鉴别诊断】

上述 ARDS 的诊断标准是非特异的，建立诊断时必须排除大面积肺不张、心源性肺水肿、高原肺水肿、弥漫性肺泡出血等，通常能通过详细询问病史、体检和 X 线胸片、心脏超声及血液化验等作出鉴别。心源性肺水肿患者卧位时呼吸困难加重，咳粉红色泡沫样痰，肺湿啰音多在肺底部，对强心、利尿等治疗效果较好；鉴别困难时，可通过测定 PAWP、超声心动图检测心室功能等作出判断并指导治疗。

【治疗】

治疗原则与一般急性呼吸衰竭相同。主要治疗措施包括：积极治疗原发病、氧疗、机械通气以及调节液体平衡等。

笔记

(一) 原发病的治疗

是治疗 ARDS 的首要原则和基础,应积极寻找原发病并予以彻底治疗。感染是 ARDS 的常见原因,也是 ARDS 的首位高危因素,而 ARDS 又易并发感染,所以对所有患者都应怀疑感染的可能,除非有明确的其他导致 ARDS 的原因存在。治疗上宜选择广谱抗生素。

(二) 纠正缺氧

采取有效措施尽快提高 PaO_2。一般需高浓度给氧,使 $PaO_2 \geq 60mmHg$ 或 $SaO_2 \geq 90\%$。轻症者可使用面罩给氧,但多数患者需使用机械通气。

(三) 机械通气

尽管 ARDS 机械通气的指征尚无统一标准,多数学者认为一旦诊断为 ARDS,应尽早进行机械通气。轻度 ARDS 患者可试用无创正压通气(NIPPV),无效或病情加重时尽快气管插管行有创机械通气。机械通气的目的是维持充分的通气和氧合,以支持脏器功能。由于 ARDS 肺病变具有"不均一性"和"小肺"的特点,当采用较大潮气量通气时,气体容易进入顺应性较好、位于非重力依赖区的肺泡,使这些肺泡过度扩张,造成肺泡上皮和血管内皮损伤,加重肺损伤;而萎陷的肺泡在通气过程中仍处于萎陷状态,在局部扩张肺泡和萎陷肺泡之间产生剪切力,也可引起严重肺损伤。因此 ARDS 机械通气的关键在于:复张萎陷的肺泡并使其维持开放状态,以增加肺容积和改善氧合,同时避免肺泡过度扩张和反复开闭所造成的损伤。目前,ARDS 的机械通气推荐采用肺保护性通气策略,主要措施包括合适水平的 PEEP 和小潮气量。

1. PEEP 的调节 适当水平的 PEEP 可使萎陷的小气道和肺泡再开放,防止肺泡随呼吸周期反复开闭,使呼气末肺容量增加,并可减轻肺损伤和肺泡水肿,从而改善肺泡弥散功能和通气/血流比例,减少肺内分流,达到改善氧合和肺顺应性的目的。但 PEEP 可增加胸内正压,减少回心血量,并有加重肺损伤的潜在危险。因此在应用 PEEP 时应注意:①对血容量不足的患者,应补充足够的血容量以代偿回心血量的不足;同时不能过量,以免加重肺水肿。②从低水平开始,先用 $5cmH_2O$,逐渐增加至合适的水平,争取维持 PaO_2 大于 60mmHg 而 FiO_2 小于 0.6。一般 PEEP 水平为 $8 \sim 18cmH_2O$。

2. 小潮气量 ARDS 机械通气采用小潮气量,即 6~8ml/kg,旨在将吸气平台压控制在 $30 \sim 35cmH_2O$ 以下,防止肺泡过度扩张。为保证小潮气量,可允许一定程度的 CO_2 潴留和呼吸性酸中毒(pH 7.25~7.30),即允许性高碳酸血症。合并代谢性酸中毒时需适当补碱。

迄今为止,对 ARDS 患者机械通气时如何选择通气模式尚无统一标准。压力控制通气可以保证气道吸气压不超过预设水平,避免呼吸机相关肺损伤,因而较容量控制通气更常用。其他可选的通气模式包括双相气道正压通气、反比通气、压力释放通气等,并可联用肺复张法(recruitment maneuver)、俯卧位通气等进一步改善氧合。

(四) 液体管理

为减轻肺水肿,应合理限制液体入量,以可允许的较低循环容量来维持有效循环,保持肺脏处于相对"干"的状态。在血压稳定和保证脏器组织灌注前提下,液体出入量宜轻度负平衡,可使用利尿药促进水肿的消退。关于补液性质尚存在争议,由于毛细血管通透性增加,胶体物质可渗至肺间质,所以在 ARDS 早期,除非有低蛋白血症,不宜输注胶体液。对于创伤出血多者,最好输新鲜血;输库存 1 周以上的血时,应加用微过滤器,以免发生微栓塞而加重 ARDS。

(五) 营养支持与监护

ARDS 时机体处于高代谢状态,应补充足够的营养。静脉营养可引起感染和血栓形成等并发症,应提倡全胃肠营养,不仅可避免静脉营养的不足,而且能够保护胃肠黏膜,防止肠道菌群异位。ARDS 患者应入住 ICU,动态监测呼吸、循环、水电解质、酸碱平衡及其他重要脏器的功能,以便及时调整治疗方案。

笔记

（六）其他治疗

糖皮质激素、表面活性物质、鱼油和吸入一氧化氮等在 ARDS 中的治疗价值尚不确定。

【预后】

文献系统综述提示 ARDS 的病死率为 36% ~44%。预后与原发病和疾病严重程度明显相关。继发于感染中毒症或免疫功能低下患者并发条件致病菌引起的肺炎患者预后极差。ARDS 单纯死于呼吸衰竭者仅占 16%，49% 的患者死于 MODS。另外，老年患者（年龄超过 60 岁）预后不佳。有效的治疗策略和措施是降低病死率改善预后的关键因素。ARDS 协作网在 1997 年至 2009 年期间开展的临床试验显示，ARDS 的病死率呈现明显的下降，这可能与采取的允许性高碳酸血症和保护性肺通气策略、早期应用抗生素、预防溃疡和血栓形成、良好的液体管理、营养支持和其他脏器支持等措施有关。ARDS 存活者大部分肺脏能完全恢复，部分遗留肺纤维化，但多不影响生活质量。

（王　辰）

笔记

第十五章 呼吸衰竭与呼吸支持技术

呼吸衰竭(respiratory failure)是指各种原因引起的肺通气和(或)换气功能严重障碍,使静息状态下亦不能维持足够的气体交换,导致低氧血症伴(或不伴)高碳酸血症,进而引起一系列病理生理改变和相应临床表现的综合征。其临床表现缺乏特异性,明确诊断有赖于动脉血气分析:在海平面、静息状态、呼吸空气条件下,动脉血氧分压(PaO_2)<60mmHg,伴或不伴二氧化碳分压($PaCO_2$)>50mmHg,可诊断为呼吸衰竭。

【病因】

完整的呼吸过程由相互衔接且同时进行的外呼吸、气体运输和内呼吸三个环节组成。参与外呼吸(即肺通气和肺换气)任何一个环节的严重病变都可导致呼吸衰竭。

(一) 气道阻塞性病变

气管-支气管的炎症、痉挛、肿瘤、异物、纤维化瘢痕等均可引起气道阻塞。如慢阻肺、哮喘急性加重时可引起气道痉挛、炎性水肿、分泌物阻塞气道等,导致肺通气不足或通气/血流比例失调,发生缺氧和(或)CO_2潴留,甚至呼吸衰竭。

(二) 肺组织病变

各种累及肺泡和(或)肺间质的病变,如肺炎、肺气肿、严重肺结核、弥漫性肺纤维化、肺水肿、硅沉着病等,均可使有效弥散面积减少、肺顺应性降低、通气/血流比例失调,导致缺氧或合并 CO_2潴留。

(三) 肺血管疾病

肺栓塞、肺血管炎等可引起通气/血流比例失调,或部分静脉血未经氧合直接流入肺静脉,导致呼吸衰竭。

(四) 心脏疾病

各种缺血性心脏疾病、严重心瓣膜疾病、心肌病、心包疾病、严重心律失常等均可导致通气和换气功能障碍,从而导致缺氧和(或)CO_2 潴留。

(五) 胸廓与胸膜病变

胸部外伤所致的连枷胸、严重的自发性或外伤性气胸、严重的脊柱畸形、大量胸腔积液、胸膜肥厚与粘连、强直性脊柱炎等,均可限制胸廓活动和肺扩张,导致通气不足及吸入气体分布不均,从而发生呼吸衰竭。

(六) 神经肌肉疾病

脑血管疾病、颅脑外伤、脑炎以及镇静催眠剂中毒可直接或间接抑制呼吸中枢。脊髓颈段或高位胸段损伤(肿瘤或外伤)、脊髓灰质炎、多发性神经炎、重症肌无力、有机磷中毒、破伤风以及严重的钾代谢紊乱等均可累及呼吸肌,造成呼吸肌无力、疲劳、麻痹,因呼吸动力下降而发生肺通气不足。

【分类】

在临床实践中,通常按动脉血气、发病急缓及发病机制进行分类。

(一) 按照动脉血气分类

1. Ⅰ型呼吸衰竭 即低氧性呼吸衰竭,血气分析特点是 PaO_2<60mmHg,$PaCO_2$降低或正常。主要见于肺换气功能障碍(通气/血流比例失调、弥散功能损害、肺动-静脉分流等),如严重肺部感染性疾病、间质性肺疾病、急性肺栓塞等。

2. Ⅱ型呼吸衰竭 即高碳酸性呼吸衰竭,血气分析特点是 PaO_2<60mmHg,同时伴有 $PaCO_2$>50mmHg。系肺泡通气不足所致。单纯通气不足,低氧血症和高碳酸血症的程度是平行的,若伴

笔记

有换气功能障碍，则低氧血症更为严重，如慢阻肺。

（二）按照发病急缓分类

1. 急性呼吸衰竭 某些突发的致病因素，如严重肺疾患、创伤、休克、电击、急性气道阻塞等，可使肺通气和（或）换气功能迅速出现严重障碍，短时间内即可发生呼吸衰竭。因机体不能很快代偿，若不及时抢救，会危及患者生命。

2. 慢性呼吸衰竭 一些慢性疾病可使呼吸功能的损害逐渐加重，经过较长时间发展为呼吸衰竭。如慢阻肺、肺结核、间质性肺疾病、神经肌肉病变等，其中以慢阻肺最常见。早期虽有低氧血症或伴高碳酸血症，但机体通过代偿适应，生理功能障碍和代谢紊乱较轻，仍保持一定的生活活动能力，动脉血气分析 pH 在正常范围（7.35～7.45）。另一种临床较常见的情况是在慢性呼吸衰竭的基础上，因合并呼吸系统感染、气道痉挛或并发气胸等情况，病情急性加重，在短时间内出现 PaO_2 显著下降和（或）$PaCO_2$ 显著升高，称为慢性呼吸衰竭急性加重，其病理生理学改变和临床表现兼有慢性和急性呼吸衰竭的特点。

（三）按照发病机制分类

可分为通气性呼吸衰竭和换气性呼吸衰竭，也可分为泵衰竭（pump failure）和肺衰竭（lung failure）。驱动或调控呼吸运动的中枢神经系统、外周神经系统、神经肌肉组织（包括神经-肌肉接头和呼吸肌）以及胸廓统称为呼吸泵，这些部位的功能障碍引起的呼吸衰竭称为泵衰竭。通常泵衰竭主要引起通气功能障碍，表现为Ⅱ型呼吸衰竭。气道阻塞、肺组织和肺血管病变造成的呼吸衰竭称为肺衰竭。肺实质和肺血管病变常引起换气功能障碍，表现为Ⅰ型呼吸衰竭。严重的气道阻塞性疾病（如慢阻肺）影响通气功能，造成Ⅱ型呼吸衰竭。

【发病机制和病理生理】

（一）低氧血症和高碳酸血症的发生机制

各种病因通过肺通气不足、弥散障碍、通气/血流比例失调、肺内动-静脉解剖分流增加、氧耗量增加五个主要机制，使通气和（或）换气过程发生障碍，导致呼吸衰竭。临床上单一机制引起的呼吸衰竭很少见，往往是多种机制并存或随着病情的发展先后参与发挥作用。

1. 肺通气不足（hypoventilation） 正常成人在静息状态下有效肺泡通气量约为4L/min才能维持正常的肺泡氧分压（P_AO_2）和肺泡二氧化碳分压（P_ACO_2）。肺泡通气量减少会引起 P_AO_2 下降和 P_ACO_2 上升，从而发生缺氧和 CO_2 潴留。呼吸空气条件下，P_ACO_2 与肺泡通气量（V_A）和 CO_2 产生量（V_{CO2}）的关系可用下列公式反映：$P_ACO_2 = 0.863 \times V_{CO2} / V_A$。若 V_{CO2} 是常数，V_A 与 P_ACO_2 呈反比关系。V_A 和 P_ACO_2 与肺泡通气量的关系请见图 2-15-1。

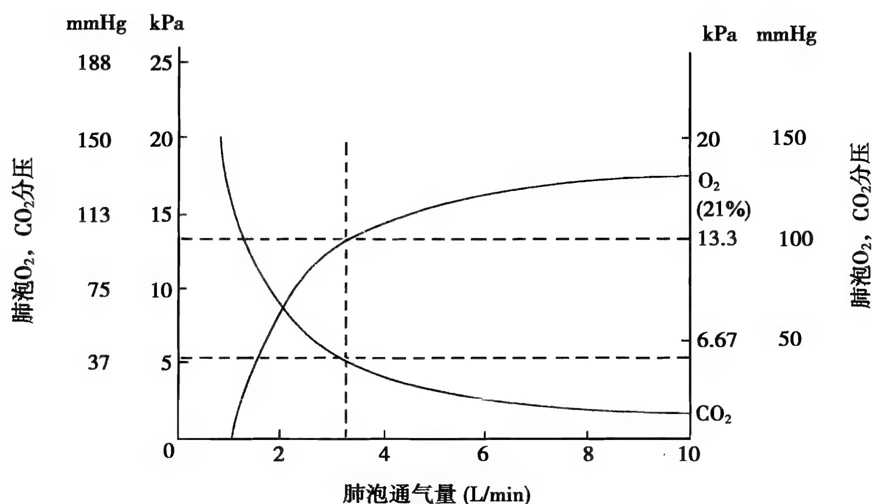


图 2-15-1 肺泡氧分压和二氧化碳分压与肺泡通气量的关系

2. 弥散障碍(diffusion abnormality) 系指 O_2、CO_2等气体通过肺泡膜进行交换的物理弥散过程发生障碍。气体弥散的速度取决于肺泡膜两侧气体分压差、气体弥散系数、肺泡膜的弥散面积、厚度和通透性,同时气体弥散量还受血液与肺泡接触时间以及心排血量、血红蛋白含量、通气/血流比例的影响。静息状态时,流经肺泡壁毛细血管的血液与肺泡的接触时间约为0.72s,而 O_2完成气体交换的时间为0.25~0.3s,CO_2则只需0.13s,并且 O_2的弥散能力仅为 CO_2的1/20,故弥散障碍时常以低氧血症为主。

3. 通气/血流比例失调(ventilation-perfusion mismatch) 血液流经肺泡时能否保证血液动脉化,即得到充足的 O_2并充分排出 CO_2,除需有正常的肺通气功能和良好的肺泡膜弥散功能外,还取决于肺泡通气量与血流量之间的正常比例。正常成人静息状态下,通气/血流比值约为0.8。肺泡通气/血流比例失调有两种主要形式:①部分肺泡通气不足:肺部病变如肺泡萎陷、肺炎、肺不张、肺水肿等引起病变部位的肺泡通气不足,通气/血流比值变小,部分未经氧合或未经充分氧合的静脉血(肺动脉血)通过肺泡的毛细血管或短路流入动脉血(肺静脉血)中,故又称肺动-静脉样分流或功能性分流(functional shunt);②部分肺泡血流不足:肺血管病变如肺栓塞引起栓塞部位血流减少,通气/血流比值增大,肺泡通气不能被充分利用,又称为无效腔样通气(dead space-like ventilation)。通气/血流比例失调通常仅导致低氧血症,而无 CO_2潴留。其原因主要是:①动脉与混合静脉血的氧分压差为59mmHg,比 CO_2分压差5.9mmHg大10倍。②氧解离曲线呈S形,正常肺泡毛细血管的血氧饱和度已处于曲线的平台段,无法携带更多的氧以代偿低 PaO_2区的血氧含量下降。而 CO_2解离曲线在生理范围内呈直线,有利于通气良好区对通气不足区的代偿,排出足够的 CO_2,不至于出现 CO_2潴留。然而,严重的通气/血流比例失调亦可导致 CO_2潴留。

4. 肺内动-静脉解剖分流增加 肺动脉内的静脉血未经氧合直接流入肺静脉,导致 PaO_2降低,是通气/血流比例失调的特例,常见于肺动-静脉瘘。这种情况下,提高吸氧浓度并不能提高分流静脉血的血氧分压。分流量越大,吸氧后提高动脉血氧分压的效果越差,若分流量超过30%,吸氧并不能明显提高 PaO_2。

5. 氧耗量增加 发热、寒战、呼吸困难和抽搐均增加氧耗量。寒战时耗氧量可达500ml/min;严重哮喘时,呼吸肌做功增加,氧耗量可达正常的十几倍。氧耗量增加导致肺泡氧分压下降时,正常人可通过增加通气量来防止缺氧的发生。所以,若氧耗量增加的患者同时伴有通气功能障碍,则会出现严重的低氧血症。

(二)低氧血症和高碳酸血症对机体的影响

低氧血症和高碳酸血症能够影响全身各系统脏器的代谢、功能甚至使组织结构发生变化。在呼吸衰竭的初始阶段,各系统脏器的功能和代谢可发生一系列代偿性反应,以改善组织供氧、调节酸碱平衡、适应内环境的变化。当呼吸衰竭进入严重阶段时,则出现代偿不全,表现为各系统脏器严重的功能和代谢紊乱直至衰竭。

1. 对中枢神经系统的影响 脑组织的耗氧量很大,约占全身耗氧量的1/5~1/4。大脑皮质的神经元细胞对缺氧最为敏感,通常完全停止供氧4~5分钟即可引起不可逆性脑损害。低氧对中枢神经系统影响的程度与缺氧发生的速度和程度有关。当 PaO_2降至60mmHg时,可出现注意力不集中、智力和视力轻度减退;当 PaO_2迅速降至40~50mmHg以下时,会引起一系列神经精神症状,如头痛、不安、定向力与记忆力障碍、精神错乱、嗜睡;低于30mmHg时,出现神志丧失乃至昏迷;PaO_2低于20mmHg时,只需数分钟即可造成神经细胞不可逆性损伤。

CO_2潴留使脑脊液 H^+浓度增加,影响脑细胞代谢,降低脑细胞兴奋性,抑制皮质活动;但轻度的 CO_2增加,对皮质下层刺激加强,可间接引起皮质兴奋。CO_2潴留可引起头痛、头晕、烦躁不安、言语不清、精神错乱、扑翼样震颤、嗜睡、昏迷、抽搐和呼吸抑制等表现,这种由缺氧和 CO_2潴留所致的神经精神障碍症候群称为肺性脑病(pulmonary encephalopathy),又称 CO_2麻醉(carbon dioxide narcosis)。肺性脑病早期,患者往往有失眠、兴奋、烦躁不安等症状。除上述神经精神症

笔记

状外，还可表现为木僵、视力障碍、球结膜水肿及发绀等。肺性脑病的发病机制尚未完全阐明，但目前认为低氧血症、CO_2潴留和酸中毒三个因素共同损伤脑血管和脑细胞是最根本的发病机制。

缺氧和CO_2潴留均会使脑血管扩张、血流阻力降低、血流量增加以代偿脑缺氧。缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮细胞使其通透性增高，导致脑间质水肿；缺氧使红细胞 ATP 生成减少，造成Na^+-K^+泵功能障碍，引起细胞内Na^+及水分增多，形成脑细胞水肿。以上情况均可引起脑组织充血、水肿和颅内压增高，压迫脑血管，进一步加重脑缺血、缺氧，形成恶性循环，严重时出现脑疝。另外，神经细胞内的酸中毒可引起抑制性神经递质γ-氨基丁酸生成增多，加重中枢神经系统的功能和代谢障碍，也成为肺性脑病以及缺氧、休克等病理生理改变难以恢复的原因。

2. 对循环系统的影响　一定程度的PaO_2降低和$PaCO_2$升高，可使心率反射性增快、心肌收缩力增强、心排血量增加；缺氧和CO_2潴留时，交感神经兴奋使皮肤和腹腔脏器血管收缩，而冠脉血管由于主要受局部代谢产物的影响发生扩张，其血流量是增加的。严重的缺氧和CO_2潴留可直接抑制心血管中枢，造成心脏活动抑制和血管扩张、血压下降、心律失常等严重后果。心肌对缺氧十分敏感，早期轻度缺氧即可有心电图的异常表现。急性严重缺氧可导致心室颤动或心脏骤停。长期慢性缺氧可导致心肌纤维化、心肌硬化。在呼吸衰竭的发病过程中，缺氧、肺动脉高压以及心肌受损等多种病理变化共同作用，最终导致肺源性心脏病(cor pulmonale)。

3. 对呼吸系统的影响　呼吸衰竭患者的呼吸变化受到PaO_2降低和$PaCO_2$升高所引起的反射活动及原发疾病的影响，因此实际的呼吸活动需要视诸多因素综合而定。

低氧血症对呼吸的影响远小于CO_2潴留。低PaO_2(<60mmHg)作用于颈动脉体和主动脉体的化学感受器，可反射性兴奋呼吸中枢，增强呼吸运动，使呼吸频率增快甚至出现呼吸窘迫。当缺氧程度缓慢加重时，这种反射性兴奋呼吸中枢的作用将变得迟钝。缺氧对呼吸中枢的直接作用是抑制作用，当$PaO_2<30$mmHg 时，此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。

CO_2是强有力的呼吸中枢兴奋剂。当$PaCO_2$急骤升高时，呼吸加深加快；长时间严重的CO_2潴留，会造成中枢化学感受器对CO_2的刺激作用发生适应；当$PaCO_2>80$mmHg 时，会对呼吸中枢产生抑制和麻醉效应，此时呼吸运动主要靠低PaO_2对外周化学感受器的刺激作用来维持。因此对这种患者进行氧疗时，如吸入高浓度氧，由于解除了低氧对呼吸中枢的刺激作用，可造成呼吸抑制，应注意避免。

4. 对肾功能的影响　呼吸衰竭的患者常常合并肾功能不全，若及时治疗，随着外呼吸功能的好转，肾功能可以恢复。

5. 对消化系统的影响　呼吸衰竭的患者常合并消化道功能障碍，表现为消化不良、食欲不振，甚至出现胃肠黏膜糜烂、坏死、溃疡和出血。缺氧可直接或间接损害肝细胞，使丙氨酸氨基转移酶升高，若缺氧能够得到及时纠正，肝功能可逐渐恢复正常。

6. 呼吸性酸中毒及电解质紊乱　呼吸功能障碍导致血$PaCO_2$增高(>45mmHg)、pH 下降(<7.35)、H^+浓度升高(>45mmol/L)，发生呼吸性酸中毒。早期可出现血压增高，中枢神经系统受累，表现为躁动、嗜睡、精神错乱、扑翼样震颤等。由于 pH 值取决于HCO_3^-与H_2CO_3的比值，前者靠肾脏调节(需 1～3 天)，而后者靠呼吸调节(仅需数小时)，因此急性呼吸衰竭时CO_2潴留可使 pH 迅速下降。在持续或严重缺氧的患者体内，组织细胞能量代谢的中间过程，如三羧酸循环、氧化磷酸化和有关酶的活性受到抑制，使能量生成减少，体内乳酸和无机磷产生增多，导致代谢性酸中毒(实际碳酸氢盐 $AB<22$mmol/L)。此时患者表现为呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒，可出现意识障碍、血压下降、心律失常甚至心脏骤停。由于能量不足，体内转运离子的钠泵功能障碍，使细胞内K^+转移至血液，而Na^+和H^+进入细胞内，造成细胞内酸中毒和高钾血症。

慢性呼吸衰竭时因CO_2潴留发展缓慢，肾脏可通过减少HCO_3^-的排出来维持 pH 恒定。但当体内CO_2长期增高时，HCO_3^-也持续维持在较高水平，导致呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒，此

笔记

时 pH 可处于正常范围，称为代偿性呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒。因血中主要阴离子 HCO_3^- 和 Cl^- 之和相对恒定(电中性原理)，当 HCO_3^- 持续增加时血中 Cl^- 相应降低，产生低氯血症。当呼吸衰竭恶化，CO_2 潴留进一步加重时，HCO_3^- 已不能代偿，pH 低于正常范围(<7.35)，则呈现失代偿性呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒。

第一节 急性呼吸衰竭

【病因】

呼吸系统疾病如严重呼吸系统感染、急性呼吸道阻塞性病变、重度或危重哮喘、各种原因引起的急性肺水肿、肺血管疾病、胸廓外伤或手术损伤、自发性气胸和急剧增加的胸腔积液等，导致肺通气或(和)换气障碍；急性颅内感染、颅脑外伤、脑血管病变(脑出血、脑梗死)等可直接或间接抑制呼吸中枢；脊髓灰质炎、重症肌无力、有机磷中毒及颈椎外伤等可损伤神经-肌肉传导系统，引起肺通气不足。上述各种原因均可造成急性呼吸衰竭。

【临床表现】

急性呼吸衰竭的临床表现主要是低氧血症所致的呼吸困难和多脏器功能障碍。

(一) 呼吸困难

呼吸困难(dyspnea)是呼吸衰竭最早出现的症状。多数患者有明显的呼吸困难，可表现为频率、节律和幅度的改变。较早表现为呼吸频率增快，病情加重时出现呼吸困难，辅助呼吸肌活动加强，如三凹征。中枢性疾病或中枢神经抑制性药物所致的呼吸衰竭，表现为呼吸节律改变，如潮式呼吸、比奥呼吸等。

(二) 发绀

发绀是缺氧的典型表现，当动脉血氧饱和度低于90%时，可在口唇、指甲等处出现发绀。另应注意，因发绀的程度与还原型血红蛋白含量相关，所以红细胞增多者发绀更明显，贫血者则不明显或不出现发绀。因严重休克等引起末梢循环障碍的患者，即使动脉血氧分压尚正常，也可出现发绀，称作外周性发绀；而真正由于动脉血氧饱和度降低引起的发绀，称作中央性发绀。发绀还受皮肤色素及心功能的影响。

(三) 精神神经症状

急性缺氧可出现精神错乱、躁狂、昏迷、抽搐等症状。如合并急性 CO_2 潴留，可出现嗜睡、淡漠、扑翼样震颤，甚至呼吸骤停。

(四) 循环系统表现

多数患者有心动过速；严重低氧血症和酸中毒可导致心肌损害，亦可引起周围循环衰竭、血压下降、心律失常、心搏停止。

(五) 消化和泌尿系统表现

严重呼吸衰竭对肝、肾功能都有影响，部分病例可出现丙氨酸氨基转移酶与血浆尿素氮升高，个别病例尿中可出现蛋白、红细胞和管型。因胃肠道黏膜屏障功能受损，导致胃肠道黏膜充血水肿、糜烂渗血或发生应激性溃疡，引起上消化道出血。

【诊断】

除原发疾病、低氧血症及 CO_2 潴留所致的临床表现外，呼吸衰竭的诊断主要依靠血气分析。而结合肺功能、胸部影像学和纤维支气管镜等检查对于明确呼吸衰竭的原因至关重要。

(一) 动脉血气分析

对判断呼吸衰竭和酸碱失衡的严重程度及指导治疗均具有重要意义。pH 可反映机体的代偿状况，有助于鉴别急性或慢性呼吸衰竭。当 $PaCO_2$ 升高、pH 正常时，称为代偿性呼吸性酸中毒；若 $PaCO_2$ 升高、pH<7.35，则称为失代偿性呼吸性酸中毒。需要指出，由于血气受年龄、海拔

笔记

高度、氧疗等多种因素影响，具体分析时一定要结合临床情况。

（二）肺功能检测

尽管在某些重症患者，肺功能检测受到限制，但我们能通过肺功能判断通气功能障碍的性质（阻塞性、限制性或混合性）及是否合并换气功能障碍，并对通气和换气功能障碍的严重程度进行判断。呼吸肌功能测试能够提示呼吸肌无力的原因和严重程度。

（三）胸部影像学检查

包括普通X线胸片、胸部CT和放射性核素肺通气/灌注扫描、肺血管造影及超声检查等。

（四）纤维支气管镜检查

对明确气道疾病和获取病理学证据具有重要意义。

【治疗】

呼吸衰竭的总体治疗原则是：加强呼吸支持，包括保持呼吸道通畅、纠正缺氧和改善通气等；呼吸衰竭病因和诱因的治疗；加强一般支持治疗以及对其他重要脏器功能的监测与支持。

（一）保持呼吸道通畅

对任何类型的呼吸衰竭，保持呼吸道通畅是最基本、最重要的治疗措施。气道不畅使呼吸阻力增加，呼吸功耗增多，会加重呼吸肌疲劳；气道阻塞致分泌物排出困难将加重感染，同时也可能发生肺不张，使气体交换面积减少；气道如发生急性完全阻塞，会发生窒息，短时间内致患者死亡。

保持气道通畅的方法主要有：①若患者昏迷应使其处于仰卧位，头后仰，托起下颌并将口打开；②清除气道内分泌物及异物；③若以上方法不能奏效，必要时应建立人工气道。人工气道的建立一般有三种方法，即简便人工气道、气管插管及气管切开，后两者属气管内导管。简便人工气道主要有口咽通气道、鼻咽通气道和喉罩，是气管内导管的临时替代方式，在病情危重不具备插管条件时应用，待病情允许后再行气管插管或气管切开。气管内导管是重建呼吸通道最可靠的方法。

若患者有支气管痉挛，需积极使用支气管扩张药物，可选用β_2肾上腺素受体激动剂、抗胆碱药、糖皮质激素或茶碱类药物等。在急性呼吸衰竭时，主要经静脉给药。

（二）氧疗

通过增加吸入氧浓度来纠正患者缺氧状态的治疗方法即为氧疗。对于急性呼吸衰竭患者应给予氧疗。

1. 吸氧浓度　确定吸氧浓度的原则是在保证PaO_2迅速提高到60mmHg或脉搏容积血氧饱和度（SpO_2）达90%以上的前提下，尽量降低吸氧浓度。

Ⅰ型呼吸衰竭的主要问题为氧合功能障碍而通气功能基本正常，较高浓度（>35%）给氧可以迅速缓解低氧血症而不会引起CO_2潴留。对于伴有高碳酸血症的急性呼吸衰竭，往往需要将给氧浓度设定为达到上述氧合目标的最低值。

2. 吸氧装置

（1）鼻导管或鼻塞：主要优点为简单、方便，不影响患者咳痰、进食；缺点为氧浓度不恒定，易受患者呼吸的影响。高流量时对局部鼻黏膜有刺激，氧流量不能大于7L/min。吸入氧浓度与氧流量的关系：吸入氧浓度（%）= 21+4×氧流量（L/min）。

（2）面罩：主要包括简单面罩、带储气囊无重复呼吸面罩和文丘里（Venturi）面罩。主要优点为吸氧浓度相对稳定，可按需调节，且对鼻黏膜刺激小；缺点为在一定程度上影响患者咳痰、进食。

（三）增加通气量、改善CO_2潴留

1. 呼吸兴奋剂　呼吸兴奋剂的使用原则：必须保持气道通畅，否则会促发呼吸肌疲劳，加重CO_2潴留；脑缺氧、脑水肿未纠正而出现频繁抽搐者慎用；患者的呼吸肌功能基本正常；不可突然

笔记

停药。主要适用于以中枢抑制为主、通气量不足引起的呼吸衰竭,不宜用于以肺换气功能障碍为主所致的呼吸衰竭。常用的药物有尼可刹米和洛贝林,用量过大可引起不良反应。近年来这两种药物在西方国家几乎已被淘汰,取而代之的有多沙普仑(doxapram),该药对于镇静催眠药过量引起的呼吸抑制和慢阻肺并发急性呼吸衰竭者均有显著的呼吸兴奋效果。

2. 机械通气 当机体出现严重的通气和(或)换气功能障碍时,以人工辅助通气装置(有创或无创呼吸机)来改善通气和(或)换气功能,即为机械通气。呼吸衰竭时应用机械通气能维持必要的肺泡通气量,降低 $PaCO_2$;改善肺的气体交换效能;使呼吸肌得以休息,有利于恢复呼吸肌功能。

气管插管的指征因病而异。当急性呼吸衰竭患者昏迷逐渐加深,呼吸不规则或出现暂停,呼吸道分泌物增多,咳嗽和吞咽反射明显减弱甚至消失时,应行气管插管使用机械通气。机械通气过程中应根据血气分析和临床资料调整呼吸机参数。机械通气的主要并发症包括:通气过度,造成呼吸性碱中毒;通气不足,加重原有的呼吸性酸中毒和低氧血症;血压下降、心输出量下降、脉搏增快等循环功能障碍;气道压力过高或潮气量过大导致气压伤,如气胸、纵隔气肿或间质性肺气肿;人工气道长期存在可并发呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonia,VAP)。

近年来,无创正压通气(non-invasive positive pressure ventilation,NIPPV)用于急性呼吸衰竭的治疗已取得了良好效果。经鼻/面罩行无创正压通气,无需建立有创人工气道,简便易行,与机械通气相关的严重并发症发生率低。但患者应具备以下基本条件:①清醒能够合作;②血流动力学稳定;③不需要气管插管保护(即患者无误吸、严重消化道出血、气道分泌物过多且排痰不利等情况);④无影响使用鼻/面罩的面部创伤;⑤能够耐受鼻/面罩。

(四) 病因治疗

如前所述,引起急性呼吸衰竭的原发疾病多种多样,在解决呼吸衰竭本身所致危害的前提下,针对不同病因采取适当的治疗措施十分必要,也是治疗呼吸衰竭的根本所在。

(五) 一般支持疗法

电解质紊乱和酸碱平衡失调的存在,可以进一步加重呼吸系统乃至其他系统脏器的功能障碍并干扰呼吸衰竭的治疗效果,因此应及时加以纠正。加强液体管理,防止血容量不足和液体负荷过大,保证血细胞比容(Hct)在一定水平,对于维持氧输送能力和防止肺水过多具有重要意义。呼吸衰竭患者由于摄入不足或代谢失衡,往往存在营养不良,需保证充足的营养及热量供给。

(六) 其他重要脏器功能的监测与支持

呼吸衰竭往往会累及其他重要脏器,因此应及时将重症患者转入ICU,加强对重要脏器功能的监测与支持,预防和治疗肺动脉高压、肺源性心脏病、肺性脑病、肾功能不全、消化道功能障碍和弥散性血管内凝血(DIC)等。特别要注意防治多脏器功能障碍综合征。

第二节 慢性呼吸衰竭

【病因】

慢性呼吸衰竭多由支气管-肺疾病引起,如慢阻肺、严重肺结核、肺间质纤维化、肺尘埃沉着症等。胸廓和神经肌肉病变,如胸部手术、外伤、广泛胸膜增厚、胸廓畸形、脊髓侧索硬化症等,亦可导致慢性呼吸衰竭。

【临床表现】

慢性呼吸衰竭的临床表现与急性呼吸衰竭大致相似,但以下几个方面有所不同。

(一) 呼吸困难

笔记

慢阻肺所致的呼吸困难,病情较轻时表现为呼吸费力伴呼气延长,严重时发展成浅快呼吸。

若并发 CO_2潴留，$PaCO_2$升高过快或显著升高以致发生 CO_2麻醉时，患者可由呼吸过速转为浅慢呼吸或潮式呼吸。

（二）神经症状

慢性呼吸衰竭伴 CO_2潴留时，随 $PaCO_2$升高可表现为先兴奋后抑制现象。兴奋症状包括失眠、烦躁、躁动、夜间失眠而白天嗜睡（昼夜颠倒现象）等，但此时切忌应用镇静或催眠药，以免加重 CO_2潴留，诱发肺性脑病。肺性脑病主要表现为神志淡漠、肌肉震颤或扑翼样震颤、间歇抽搐、昏睡甚至昏迷等，亦可出现腱反射减弱或消失，锥体束征阳性等。此时应与合并脑部病变作鉴别。

（三）循环系统表现

CO_2潴留使外周体表静脉充盈、皮肤充血、温暖多汗、血压升高、心排血量增多而致脉搏洪大；多数患者心率增快；因脑血管扩张产生搏动性头痛。

【诊断】

慢性呼吸衰竭的血气分析诊断标准参见急性呼吸衰竭，但在临床上Ⅱ型呼吸衰竭患者还常见于另一种情况，即吸氧治疗后，PaO_2>60mmHg，但 $PaCO_2$仍高于正常水平。

【治疗】

治疗原发病、保持气道通畅、恰当的氧疗等治疗原则与急性呼吸衰竭基本一致。

（一）氧疗

慢阻肺是导致慢性呼吸衰竭的常见呼吸系统疾病，患者常伴有 CO_2潴留，氧疗时需注意保持低浓度吸氧，防止血氧含量过高。CO_2潴留是通气功能不良的结果。慢性高碳酸血症患者呼吸中枢的化学感受器对 CO_2反应性差，呼吸主要靠低氧血症对颈动脉体、主动脉体化学感受器的刺激来维持。若吸入高浓度氧，使血氧迅速上升，解除了低氧对外周化学感受器的刺激，便会抑制患者呼吸，造成通气状况进一步恶化，导致 CO_2上升，严重时陷入 CO_2麻醉状态。

（二）机械通气

根据病情选用无创机械通气或有创机械通气。慢阻肺急性加重早期及时应用无创机械通气可以防止呼吸功能不全加重，缓解呼吸肌疲劳，减少后期气管插管率，改善预后。

（三）抗感染

慢性呼吸衰竭急性加重的常见诱因是感染，一些非感染因素诱发的呼吸衰竭也容易继发感染。抗感染治疗抗生素的选择可以参考相关章节。

（四）呼吸兴奋剂

慢性呼吸衰竭患者在病情需要时可服用呼吸兴奋剂阿米三嗪（almitrine）50～100mg，2 次/日。该药通过刺激颈动脉体和主动脉体的化学感受器兴奋呼吸中枢，增加通气量。

（五）纠正酸碱平衡失调

慢性呼吸衰竭常有 CO_2潴留，导致呼吸性酸中毒。呼吸性酸中毒的发生多为慢性过程，机体常通过增加碱储备来代偿，以维持 pH 于相对正常水平。当以机械通气等方法较为迅速地纠正呼吸性酸中毒时，原已增加的碱储备会使 pH 升高，对机体造成严重危害，故在纠正呼吸性酸中毒时，应注意同时纠正潜在的代谢性碱中毒，通常给予患者盐酸精氨酸和补充氯化钾。

慢性呼吸衰竭的其他治疗方面与急性呼吸衰竭和 ARDS 有类同之处，不再复述。

第三节　呼吸支持技术

（一）氧疗

通过增加吸入氧浓度来纠正患者缺氧状态的治疗方法即为氧气疗法（简称氧疗）。合理的氧疗能使体内可利用氧明显增加，并减少呼吸做功，降低缺氧性肺动脉高压。

笔记

1. 适应证 一般而言，只要 PaO_2 低于正常即可氧疗，但临床实践中往往采用更严格的标准。对于成年患者，特别是慢性呼吸衰竭者，PaO_2<60mmHg 是比较公认的氧疗指征。而对于急性呼吸衰竭患者，氧疗指征应适当放宽。

（1）不伴 CO_2 潴留的低氧血症：此时患者的主要问题为氧合功能障碍，而通气功能基本正常。可予较高浓度吸氧（≥35%），使 PaO_2 提高到 60mmHg 以上或 SaO_2 达 90% 以上。

（2）伴明显 CO_2 潴留的低氧血症：对低氧血症伴有明显 CO_2 潴留者，应予低浓度（<35%）持续吸氧，控制 PaO_2 于 60mmHg 或 SaO_2 于 90% 或略高。

2. 吸氧装置 详见本章第一节。

其他氧疗方式还有机械通气氧疗、高压氧疗、气管内给氧或氦-氧混合气吸入等，除机械通气氧疗和高压氧疗外，其他方式在临床上使用相对较少。

3. 注意事项 ①避免长时间高浓度吸氧（FiO_2>0.5），防止氧中毒；②注意吸入气体的温化和湿化；③吸氧装置需定期消毒；④注意防火。

（二）人工气道的建立与管理

在危重症急救治疗工作中，保持呼吸道通畅，保证充分的通气和换气，防止呼吸道并发症及呼吸功能不全，是关系到重要脏器功能保障和救治能否成功的重要环节。

1. 建立人工气道的目的 ①解除气道梗阻；②及时清除呼吸道内分泌物；③防止误吸；④严重低氧血症和高碳酸血症时实行正压通气治疗。

2. 建立人工气道的方法

（1）气道紧急处理：紧急情况下应首先保证患者有足够的通气及氧供，而不是一味强求气管插管。在某些情况下，一些简单的方法能起到重要作用，甚至能避免紧急气管插管，如迅速清除呼吸道和口咽部的分泌物或异物，头后仰，托起下颌，放置口咽通气道，用简易呼吸器经面罩加压给氧等。

（2）人工气道建立方式的选择：气道的建立分为喉上途径和喉下途径。喉上途径主要指经口或经鼻气管插管，喉下途径指环甲膜穿刺或气管切开。

（3）插管前的准备：喉镜、简易呼吸器、气管导管、负压吸引等设备。应先与家属交代清楚可能发生的意外，使其理解插管的必要性和危险性，取得一致认识。

（4）插管操作方法：有经口腔和鼻腔的插管术，具体操作方法见《麻醉学》。

（5）插管过程的监测：监测基础生命体征，如呼吸状况、血压、心电图、SpO_2 及呼气末二氧化碳（$ETCO_2$），$ETCO_2$ 对判断气管导管是否插入气管内有重要价值。

3. 气管插管的并发症

（1）动作粗暴可致牙齿脱落或损伤口鼻腔和咽喉部黏膜，引起出血或造成下颌关节脱位。

（2）浅麻醉下进行气管插管，可引起剧烈咳嗽或喉、支气管痉挛；有时由于迷走神经过度兴奋而产生心动过缓、心律失常甚至心脏骤停；有时也会引起血压剧升。

（3）导管过细使呼吸阻力增加，甚至因压迫、扭曲而使导管堵塞；导管过粗则容易引起喉头水肿。

（4）导管插入过深误入一侧支气管内，可引起另一侧肺不张。

4. 人工气道的管理 固定好插管，防止脱落移位。详细记录插管的日期和时间、插管型号、插管外露的长度、气囊的最佳充气量等。在拔管及气囊放气前必须清除气囊上滞留物，以防止误吸、呛咳及窒息。对长期机械通气患者，需注意观察气囊有无漏气现象。每日定时口腔护理，以预防口腔病原菌所致的呼吸道感染。做好胸部物理治疗，注意环境消毒隔离。

（三）机械通气

机械通气是在患者自然通气和（或）氧合功能出现障碍时，运用器械（主要是呼吸机）使患者恢复有效通气并改善氧合的技术方法。

笔记

1. 适应证　①通气功能障碍为主的疾病：包括阻塞性通气功能障碍（如慢阻肺急性加重、哮喘急性发作等）和限制性通气功能障碍（如神经肌肉疾病、间质性肺疾病、胸廓畸形等）；②换气功能障碍为主的疾病：如 ARDS、重症肺炎等。

2. 禁忌证　随着机械通气技术的进步，现代机械通气已无绝对禁忌证，相对禁忌证仅为气胸及纵隔气肿未行引流者。

3. 常用通气模式及参数　控制通气适用于无自主呼吸或自主呼吸极微弱的患者，辅助通气模式适用于有一定自主呼吸但尚不能满足需要的患者。常用的通气模式包括控制通气（CMV）、辅助通气（AMV）、辅助-控制通气（A-CV）、同步间歇指令通气（SIMV）、压力支持通气（PSV）、持续气道正压通气（CPAP）、呼吸末正压（PEEP）、双相气道正压（BIPAP）等。

4. 并发症　机械通气的并发症主要与正压通气和人工气道有关。

（1）呼吸机相关肺损伤（ventilator associated lung injury，VALI）：包括气压-容积伤、剪切伤和生物伤。

（2）血流动力学影响：胸腔内压力升高，心输出量减少，血压下降。

（3）呼吸机相关肺炎（VAP）。

（4）气囊压迫导致气管-食管瘘。

5. 撤机　由机械通气状态恢复到完全自主呼吸需要一个过渡阶段，此阶段即为撤机。撤机前应基本去除呼吸衰竭的病因，改善重要脏器的功能，纠正水、电解质、酸碱失衡。可以采用 T 型管、PSV、有创-无创序贯通气等方式逐渐撤机。

6. 无创机械通气　近年来，无创正压通气已从传统的主要治疗阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSAHS）扩展为治疗多种急、慢性呼吸衰竭，其在慢阻肺急性加重早期、慢阻肺有创-无创序贯通气、急性心源性肺水肿、免疫力低下患者、术后预防呼吸衰竭以及家庭康复（home care）等方面均有良好的治疗效果。具有双水平气道正压（BiPAP）功能的无创呼吸机性能可靠、操作简单，临床应用较多。

7. 其他通气技术　高频通气（HFV）、液体通气（LV）、气管内吹气（TGI）、体外膜式氧合（ECMO）等技术，亦可应用于急性呼吸衰竭的治疗。

［附］危重症医学概要

危重症医学（critical care medicine）是主要研究危重症患者脏器功能障碍或衰竭的发病机制、诊断、监测和治疗方法的一门临床学科。其临床处理对象为危重但经救治后有可能好转或痊愈的患者，临床基地为重症监护治疗病房（intensive care unit，ICU），核心技术为脏器功能监测与脏器支持技术。ICU 内有专门接受过危重症医学训练的医务人员，配备较为完备的医疗设施和仪器，对患者进行比在普通病房更为强化的监测和治疗。

现代意义上的重症监护治疗始于 20 世纪 50 年代。1952 年丹麦流行脊髓灰质炎，床旁监护和机械通气的使用使病死率显著降低。20 世纪 50 年代美国建立了较为规范的 ICU。此后，危重症医学在欧美国家迅速发展，充分发挥了其在危重症患者救治中的特殊作用。

我国自 1970 年以后开始在一些大型医疗机构建立 ICU，近十余年来发展尤为迅速。

呼吸病学和危重症医学的关系密切，两者互相渗透，互相促进，从业人员亦多有交叉。危重症医学是现代医学不可或缺的组成部分。

一、重症监护治疗病房

重症监护治疗病房（intensive care unit，ICU）是为适应危重症患者的强化医疗需要而集中必要的人员和设备所形成的医疗组织。它包括四个要素，即危重症患者、受过专门训练和富有经验的医护技术人员、完备的临床病理生理监测和抢救治疗设施以及严格科学的管理，其最终目

笔记

的是尽可能排除人员和设备因素对治疗的限制，最大程度地体现当代医学的治疗水平，使危重症患者的预后得以改善。

ICU可分为综合型ICU(GICU)或专科ICU，如内科ICU(MICU)、外科ICU(SICU)、呼吸ICU(RICU)等，以适应不同医疗机构、不同专科危重症患者的救治需要。冠心监护病房(coronary care unit，CCU)或心脏监护病房(cardiac care unit)是ICU中的特例，主要用于治疗患有急性冠脉综合征、急性心力衰竭、严重心律失常等心血管系统疾病的患者。当心脏病患者出现多个系统和器官功能障碍时，一般转收至其他ICU。

(一) ICU的工作目的和收治范围

ICU的工作目的包括医疗、科研和教学三方面，其中医疗是工作的核心内容，科研是促进专业学术水平发展的基础，教学是培养临床医学人才和不断提高医护人员专业技术素养的保证。

ICU的收治对象主要是病情危重，出现一个或数个脏器急性功能不全或衰竭并呈进行性发展，经强化治疗后有可能好转或痊愈的患者。

常见的收治病症主要有：严重感染、严重创伤、多脏器功能障碍综合征、慢阻肺急性加重并发严重呼吸衰竭、严重哮喘发作、大面积肺栓塞等。常见的脏器功能不全和衰竭包括：ARDS、急性肾衰竭、心力衰竭、休克、凝血纤溶系统功能异常、意识障碍等。

(二) ICU的主要监测与治疗手段

对病情的连续监测是ICU工作的重要特点。医务人员借助现代化的方法进行细致的床旁观察。床旁监护系统包括心电、呼吸、无创血压、脉搏容积血氧饱和度、无创/有创血流动力学监测、氧代谢监测、呼吸力学、呼出二氧化碳浓度等监测装置。目前ICU的监测设备多采用组合式监护系统(component monitoring system)。

脏器支持治疗是ICU工作的重点内容。氧疗、人工气道的建立与管理、机械通气等呼吸支持技术是治疗急性呼吸衰竭最主要的手段；血管活性药物、主动脉内球囊反搏术(IABP)、人工心室辅助泵、电转复和起搏器的应用是循环支持的重要方法；体外膜式氧合(ECMO)技术是极为危重的呼吸和(或)循环衰竭患者的终极支持手段；床旁血液净化技术是纠正严重内环境紊乱的有效措施，用于急性肾、肝衰竭和其他严重代谢异常；维持水、电解质和酸碱平衡，精确的输液控制，合理的营养支持和血糖控制等也是强化治疗的重要组成部分。

(三) ICU的人员建制和组织管理

良好的人员素质和充足的人员配备，是保证ICU工作顺利进行和水平不断提高最重要的因素。医务人员必须接受严格的危重医学培训方可胜任ICU的工作。ICU医生全面负责监护病房的医疗工作。为保证治疗的高效性，主任医师、副主任医师和主治医师应当相对固定，住院医师可以轮转，但轮转周期不宜短于半年。护理工作在ICU中占有极其重要的地位，相对于普通部门，ICU护士的工作质量将更为直接地影响救治成功率。

完善的组织管理是ICU工作协调运转、最大程度提高工作质量和效率的必要保证。务必使ICU进入程序化的工作状态，对新收治患者的处理、各班工作内容、交接班、上级医师查房、仪器管理、科研教学工作等，在组织管理上均应制度化。

(四) 危重症医学中的伦理学

ICU除了有其他医疗场所面临的常见医学伦理学问题外，由于其特定的环境和患者，相关的医学伦理学问题更为突出，并有其特别之处，经常直接影响诊疗决策。

当面临伦理学问题时，在处理上应遵循如下原则：①将患者利益置于首位，充分尊重患者意见；②进行治疗决策时听取患者亲属的意见，兼顾他们的利益；③注意医疗资源的合理分配；④保护医务人员的正当权益。

笔记

二、系统性炎症反应综合征与多器官功能障碍综合征

（一）系统性炎症反应综合征（SIRS）

是指机体对不同原因的严重损伤所产生的系统性炎症反应，并至少具有以下临床表现中的2项：①体温>38℃或<36℃；②心率>90次/分钟；③呼吸急促、频率>20次/分钟，或过度通气、$PaCO_2$<32mmHg；④血白细胞计数>12×10^9/L或<4×10^9/L，或未成熟（杆状核）中性粒细胞比例>10%。

诱发SIRS的因素有感染性和非感染性，其中常见的是感染性因素。

（二）感染中毒症（sepsis）

是指感染所引起的SIRS。感染中毒症的发病率及病死率高，且近年有持续增长的趋势。满足SIRS诊断标准中的项目越多，病死率越高。

（三）严重感染中毒症（severe sepsis）

伴有器官功能障碍的感染中毒症。

（四）感染中毒性休克（septic shock）

为严重感染中毒症的一个亚型，是指虽然进行了充分的液体复苏治疗，但仍存在持续的低血压和组织灌注下降。在经过正性肌力药或缩血管药治疗后，患者可不表现低血压，但组织低灌注或器官功能障碍仍持续存在。

（五）多器官功能障碍综合征

MODS是SIRS进一步发展的严重阶段，指机体在遭受急性严重感染、严重创伤、大面积烧伤等突然打击后，同时或先后出现2个或2个以上器官功能障碍，以至在无干预治疗的情况下不能维持内环境稳定的综合征。肺为这一病理生理过程中最易受累的器官，表现为ARDS。MODS不包含慢性疾病终末期发生的多个器官功能障碍或衰竭。

（六）休克（shock）

休克是由一种或多种原因诱发的组织灌注不足所导致的临床综合征。灌注不足使组织缺氧和营养物质供应障碍，导致细胞功能受损，诱发炎症因子的产生和释放，引起微循环的功能和结构发生改变，进一步加重灌注障碍，形成恶性循环，最终导致器官衰竭。

休克按照血流动力学改变特点分为：

1. **低血容量性休克**（hypovolemic shock）　其基本机制为循环血容量的丢失，如失血性休克。

2. **心源性休克**（cardiogenic shock）　其基本机制为心脏泵功能衰竭，如急性大面积心肌梗死所致休克。

3. **分布性休克**（distributive shock）　其基本机制为血管收缩、舒张调节功能异常，血容量重新分布导致相对性循环血容量不足，体循环阻力可降低、正常或增高。感染中毒性休克、神经性休克、过敏性休克均属于此类。

4. **梗阻性休克**（obstructive shock）　其基本机制为血流受到机械性阻塞，如肺血栓栓塞症所致休克。

（王　辰）

笔记



第十六章　烟草病学概要

吸烟是一种常见的行为，是当今世界上最严重的公共卫生与医疗保健问题之一。虽然我国大部分民众对吸烟的危害有所知晓，但通常只是将吸烟当作一种可自愿选择的不良行为习惯，而对吸烟的高度成瘾性、危害的多样性和严重性缺乏深入认识，以至于我国的吸烟率居高不下，对人民健康造成极为严重的危害。基于坚实的科学证据，深刻地认识吸烟之害，掌握科学的戒烟方法，积极地投身于控制吸烟工作，是当代医学生的历史使命与责任。

【烟草病学的概念】

烟草病学（tobacco medicine）是一门研究吸食烟草对健康影响的医学学科。吸烟危害健康已是20世纪不争的医学结论。进入21世纪，关于吸烟危害健康的新科学证据仍不断地被揭示出来。控制吸烟，包括防治吸烟和促使吸烟者戒烟，已经成为人群疾病预防和个体保健的重要和可行措施。如同在对感染性疾病和职业性疾病的防治中产生了感染病学与职业病学一样，在对吸烟危害健康的研究与防治实践中，已逐步形成烟草病学这样一个专门的医学体系，其学科框架主要包括烟草及吸烟行为、烟草依赖、吸烟及二手烟暴露的流行状况、吸烟对健康的危害、二手烟暴露对健康的危害、戒烟的健康益处、戒烟及烟草依赖的治疗等内容。

【烟草及吸烟行为】

烟草种植、贸易与吸烟是一种全球性的不良生产、经营与生活行为，对人类的健康和社会发展造成了严重的损害。世界上有多种烟草制品，其中大部分为可燃吸烟草制品，即以点燃后吸入烟草燃烧所产生的烟雾为吸食方式的烟草制品，卷烟是其最常见的形式。

烟草燃烧后产生的气体混合物称为烟草烟雾。吸烟者除了自己吸入烟草烟雾外，还会将烟雾向空气中播散，形成二手烟。吸入或接触二手烟称为二手烟暴露。烟草烟雾的化学成分复杂，已发现含有7000余种化学成分，其中数百种物质可对健康造成危害。有害物质中至少包括69种已知的致癌物（如苯并芘等稠环芳香烃类、N-亚硝基胺类、芳香胺类、甲醛、1,3-丁二烯等），可对呼吸系统造成危害的有害气体（如一氧化碳、一氧化氮、硫化氢及氨等）以及具有很强成瘾性的尼古丁。“烟焦油”是燃吸烟草过程中，有机质在缺氧条件下不完全燃烧的产物，为众多烃类及烃的氧化物、硫化物及氮化物的复杂混合物。烟草公司推出“低焦油卷烟”和“中草药卷烟”以促进消费，但研究证实，这些烟草产品并不能降低吸烟对健康的危害，反而容易诱导吸烟，影响吸烟者戒烟。

【烟草依赖】

吸烟可以成瘾，称为烟草依赖，这是造成吸烟者持久吸烟并难以戒烟的重要原因。烟草中导致成瘾的物质是尼古丁，其药理学及行为学过程与其他成瘾性物质（如海洛因和可卡因等）类似，故烟草依赖又称尼古丁依赖。烟草依赖是一种慢性高复发性疾病[国际疾病分类（ICD-10）编码为F17.2]，许多吸烟者存在不同程度的烟草依赖。烟草依赖者停止吸烟达一定时间后，可出现吸烟渴求、焦虑、抑郁、头痛等一系列戒断症状，会追求再度吸烟，导致戒烟困难。实际上，许多吸烟者并非享受吸烟所带来的愉悦感，而是以吸烟来去除戒断症状。对吸烟者应作出是否患有烟草依赖及其严重程度的评估。烟草依赖患者戒烟常需依靠专业化的戒烟治疗。

【吸烟及二手烟暴露的流行状况】

世界卫生组织（WHO）的统计数字显示，全世界每年因吸烟死亡的人数高达600万，每6秒钟即有1人死于吸烟相关疾病，现在吸烟者中将会有一半因吸烟提早死亡；因二手烟暴露所造成的非吸烟者年死亡人数约为60万。如果全球吸烟流行趋势得不到有效控制，到2030年每年

笔记

因吸烟死亡人数将达800万，其中80%发生在发展中国家。由于认识到吸烟的危害，近几十年来，发达国家卷烟产销量增长缓慢，世界上多个国家的吸烟流行状况逐渐得到控制。目前，我国在烟草问题上居三个“世界之最”：最大的烟草生产国，卷烟产销量约占全球的40%；最大的烟草消费国，吸烟人群逾3亿，15岁以上人群吸烟率为28.1%，成年男性吸烟率高达52.9%，另有约7.4亿不吸烟人群遭受二手烟；最大的烟草受害国，每年因吸烟相关疾病所致的死亡人数超过100万，如对吸烟流行状况不加以控制，至2050年将突破300万。

【吸烟对健康的危害】

烟草烟雾中所含有的数百种有害物质有些是以其原型损害人体，有些则是在体内外与其他物质发生化学反应，衍化出新的有害物质后损伤人体。吸烟与二手烟暴露有时作为主要因素致病（如已知的69种致癌物质可以直接导致癌症），有时则与其他因素复合致病或通过增加吸烟者对某些疾病的易感性致病（如吸烟增加呼吸道感染的风险即是通过降低呼吸道的抗病能力，使病原微生物易于侵入和感染而发病），有时则兼以上述多种方式致病。

由于吸烟对人体的危害主要是一个长期、慢性的过程，且常常作为多病因之一复合致病，同时与人体的易感性密切相关，因此，研究吸烟与二手烟暴露对人体危害的最科学、最有效、最主要的方法是基于人群的流行病学研究，包括横断面研究、病例对照研究、队列研究和Meta分析、系统评价以及人群干预研究等。鉴于人群调查是揭示人类病因的最高等级证据来源，医学上确凿证明吸烟危害健康所采用的科学证据即主要为基于人群调查的研究数据，辅以实验研究证据。

1964年《美国卫生总监报告》首次对吸烟危害健康进行了明确阐述，此后以系列报告的形式动态发布吸烟危害健康的新科学结论。2012年卫生部发布的《中国吸烟危害健康报告》是我国第一部针对吸烟及二手烟暴露对健康所造成危害的国家报告。该报告对大量国内外研究文献，特别是注重对华人与亚裔人群研究进行收集、整理，在科学、系统的证据评估与评价基础上撰写完成。以下即主要基于这两部报告内容，对吸烟的健康危害进行结论性概要阐述。

大量科学证据表明，吸烟可导致多部位恶性肿瘤、其他慢性疾病、生殖与发育异常，还与其他一些疾病及健康问题的发生密切相关。

（一）吸烟与恶性肿瘤

烟草烟雾中含有69种已知的致癌物，这些致癌物会引发机体内关键基因突变，正常生长控制机制失调，最终导致细胞癌变和恶性肿瘤的发生。有充分证据说明吸烟可以导致肺癌、口腔和鼻咽部恶性肿瘤、喉癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌和宫颈癌，而戒烟可以明显降低这些癌症的发病风险。此外，有证据提示吸烟还可以导致结肠直肠癌、乳腺癌和急性白血病。

（二）吸烟与呼吸系统疾病

吸烟对呼吸道免疫功能、肺部结构和肺功能均会产生影响，引起多种呼吸系统疾病。有充分证据说明吸烟可以导致慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）和青少年哮喘，增加肺结核和其他呼吸道感染的发病风险。戒烟可以明显降低上述疾病的发病风险，并改善疾病预后。

（三）吸烟与心脑血管疾病

吸烟会损伤血管内皮功能，可以导致动脉粥样硬化的发生，使动脉血管腔变窄，动脉血流受阻，引发多种心脑血管疾病。有充分证据说明吸烟可以导致冠心病、脑卒中和外周动脉疾病，而戒烟可以显著降低这些疾病的发病和死亡风险。

（四）吸烟与生殖和发育异常

烟草烟雾中含有多种可以影响人体生殖及发育功能的有害物质。吸烟会损伤遗传物质，对内分泌系统、输卵管功能、胎盘功能、免疫功能、孕妇及胎儿心血管系统及胎儿组织器官发育造成不良影响。有充分证据说明女性吸烟可以降低受孕几率，导致前置胎盘、胎盘早剥、胎儿生长

笔记

受限、新生儿低出生体重以及婴儿猝死综合征。此外,有证据提示吸烟还可以导致勃起功能障碍、异位妊娠和自然流产。

(五) 吸烟与糖尿病

有证据提示吸烟可以导致2型糖尿病,并且可以增加糖尿病患者发生大血管和微血管并发症的风险,影响疾病预后。

(六) 吸烟与其他健康问题

有充分证据说明吸烟可以导致髋部骨折、牙周炎、白内障、手术伤口愈合不良及手术后呼吸系统并发症、皮肤老化、缺勤和医疗费用增加,幽门螺旋杆菌感染者吸烟可以导致消化道溃疡。此外,有证据提示吸烟还可以导致痴呆。

【二手烟暴露对健康的危害】

二手烟中含有大量有害物质及致癌物,不吸烟者暴露于二手烟同样会增加多种吸烟相关疾病的发病风险。有充分的证据说明二手烟暴露可以导致肺癌、烟味反感、鼻部刺激症状和冠心病。此外,有证据提示二手烟暴露还可以导致乳腺癌、鼻窦癌、成人呼吸道症状、肺功能下降、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、脑卒中和动脉粥样硬化。二手烟暴露对孕妇及儿童健康造成的危害尤为严重。有充分证据说明孕妇暴露于二手烟可以导致婴儿猝死综合征和胎儿出生体重降低。此外,有证据提示孕妇暴露于二手烟还可以导致早产、新生儿神经管畸形和唇腭裂。有充分的证据说明儿童暴露于二手烟会导致呼吸道感染、支气管哮喘、肺功能下降、急性中耳炎、复发性中耳炎及慢性中耳积液等疾病。此外,有证据提示儿童暴露于二手烟还会导致多种儿童癌症,加重哮喘患儿的病情,影响哮喘的治疗效果,而母亲戒烟可以降低儿童发生呼吸道疾病的风险。

【戒烟的健康益处】

吸烟会对人体健康造成严重危害,而戒烟是已被证实减轻吸烟危害的唯一方法。吸烟者戒烟后可获得巨大的健康益处,包括延长寿命、降低吸烟相关疾病的发病及死亡风险、改善多种吸烟相关疾病的预后等。吸烟者减少吸烟量并不能降低其发病和死亡风险。任何年龄戒烟均可获益。早戒比晚戒好,戒比不戒好。与持续吸烟者相比,戒烟者的生存时间更长。

【戒烟及烟草依赖的治疗】

在充分认识到吸烟对健康的危害及戒烟的健康获益后,许多吸烟者都会产生戒烟的意愿。对于没有成瘾或烟草依赖程度较低的吸烟者,可以凭毅力戒烟,但经常需要给予强烈的戒烟建议,激发其戒烟动机;对于烟草依赖程度较高者,往往需要给予更强的戒烟干预才能最终成功戒烟。医务人员应主动询问就医者的吸烟情况,对所有吸烟者进行戒烟劝诫,提供戒烟咨询,对其中的烟草依赖者劝导其接受专业化戒烟治疗。目前采用的一线戒烟药物包括尼古丁替代制剂、安非他酮和法尼克兰。戒烟门诊是对烟草依赖者进行强化治疗的有效方式。医务人员应将戒烟干预整合到日常临床工作中,使每位吸烟者都能够在就诊时获得有效的戒烟帮助。

(王辰　肖丹)

笔记



参 考 文 献

1. 陈灏珠. 实用内科学. 北京:人民卫生出版社,2009.
2. Goldman L and Schafer AI. Cecil Medicine. New York:Elsevier Saunders,2011.
3. 钟南山,刘又宁. 呼吸病学. 北京:人民卫生出版社,2012.
4. Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York:McGraw-Hill,2008.
5. Woodhead M,Blasi F,Ewig S,et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect,2011,17(Suppl. 6):E1-E59.
6. WHO Treatment of tuberculosis: Guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009,420.
7. 陆慰萱,王辰. 肺栓塞. 北京:人民卫生出版社,2007.
8. Galie N,Hoeper MM,Humbert M,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J,2009,30:2493-2537.
9. Raghu G,Collard HR,Egan JJ,et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med,2011,183(6):788-824.
10. Hooper C,Gary Lee YC,Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax,2010,65:ii4-ii17.
11. 中华人民共和国卫生部. 中国吸烟危害健康报告. 北京:人民卫生出版社,2012.
12. U. S. Department of Health and Human Service. How Tobacco Smoke Causes Disease:The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Superintendent of Document,U. S. Government Printing Office,2010.

笔记

第三篇　循环系统疾病

第一章　总　　论

一、心脏的解剖和生理

【心脏的解剖】

（一）心脏结构

心脏是一个中空的器官，其内部分为左、右心房和心室四个腔。全身的静脉血由上、下腔静脉口入右心房，而心壁本身的静脉血由冠状窦口入右心房。右心房的血液经三尖瓣口流入右心室。静脉血由右心室前上方肺动脉瓣流入肺动脉，由肺进行气体交换后的氧合血液，再经左右各两个肺静脉口流入左心房。左心房的血液经二尖瓣流入左心室，再由左心室上方主动脉瓣口射入主动脉（彩图3-1-1）。

（二）心脏传导系统

心脏有节律地跳动，是由于心脏本身含有一种特殊的心肌纤维，具有自动节律性兴奋的能力。心脏传导系统包括窦房结、房室结、房室束和普肯耶纤维。窦房结是心脏正常的起搏点，位于右心房壁内，窦房结内的起搏细胞发生的兴奋通过过渡细胞传至心房肌，使心房肌收缩。同时兴奋可经结间束下传至房室结。房室结位于房间隔下部，由房室结发出房室束进入心室。房室结将窦房结发出的冲动传至心室引起心室收缩。房室束进入室间隔分成左、右束支，分别沿心室内膜下行，最后以细小分支即为普肯耶纤维分布于心室肌。了解心脏传导系统对心电图和心律失常的诊治有重要意义。

（三）冠状动脉

冠状动脉是供应心脏本身血液的血管，分为左、右冠状动脉（彩图3-1-2），了解冠脉结构对冠心病的诊断和治疗非常重要。

1. 左冠状动脉

（1）左主干：起源于主动脉根部左冠窦，然后分为左前降支和左回旋支，有时亦发出第三支血管，即中间支。

（2）左前降支：沿肺动脉前行至前室间沟，下行至心尖或绕过心尖。其主要分支包括间隔支动脉和对角支。

（3）左回旋支：绕向后于左心耳下到达左房室沟。其主要分支为钝缘支。

2. 右冠状动脉

大部分起源于主动脉根部右冠窦。下行至右房室沟，绝大多数延续至后室间沟。其分支包括：圆锥支、窦房结动脉、锐缘支，远端分为后降支和左室后支。

【心脏的生理】

（一）心肌动作电位

心肌动作电位分为：

笔记

1. 除极过程(0相)

2. 复极过程 ①1期(快速复极初期);②2期(平台期);③3期(快速复极末期);④4期(静息期)。

了解动作电位对各类抗心律失常药物及离子通道疾病有重要意义。

(二)压力容积曲线变化

通过对心房、心室、主动脉压力和容积曲线的认识可以很好地理解整个收缩舒张过程(图3-1-3)。

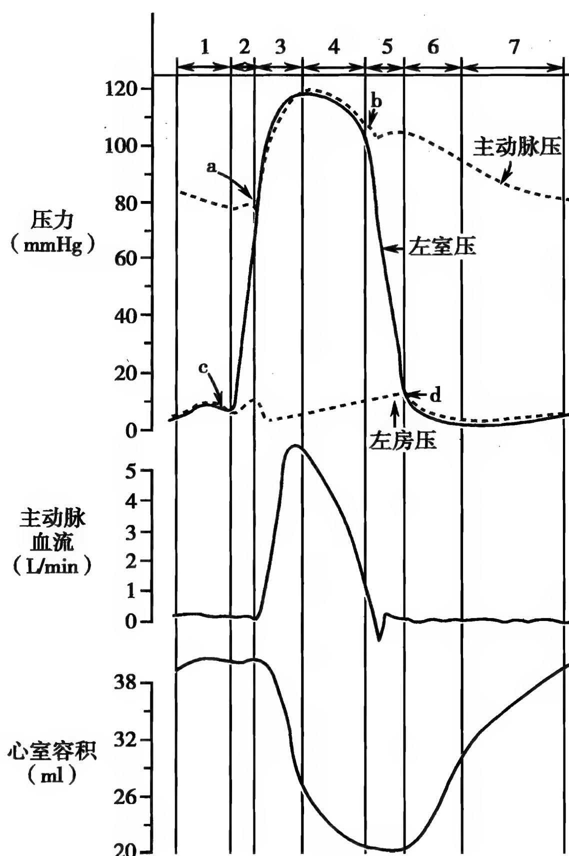


图3-1-3 心房、心室、主动脉压力和容积变化曲线

a. 主动脉瓣开放;b. 主动脉瓣关闭;c. 二尖瓣关闭;d. 二尖瓣开放

1. 心室收缩期

(1) 等容收缩期:室内压大幅度升高,心室容积不变。

(2) 快速射血期:由于大量血液进入主动脉,主动脉压相应增高。约占总射血量的70%,心室容积迅速缩小。

(3) 减慢射血期:心室内压和主动脉压都相应由峰值逐步下降。约占总射血量的30%,心室容积继续缩小。

2. 心室舒张期

(1) 等容舒张期:心室内压急剧下降,心室容积不变。

(2) 快速充盈期:血液由心房快速流入心室,心室容积增大。

(3) 减慢充盈期:血液充盈速度减慢,心室容积进一步增大。

笔记

二、心血管疾病的诊断

【症状、体征和实验室检查】

诊断心血管病应根据病史、临床症状和体征、实验室检查和器械检查等资料作出综合分析。

（一）症状

心血管病的症状常见的有：发绀、呼吸困难、胸痛、心悸、水肿、晕厥，其他症状还包括咳嗽、头痛、头昏或眩晕、上腹胀痛、恶心、呕吐、声音嘶哑等。多数症状也见于一些其他系统的疾病，因此分析时要作出仔细的鉴别。

（二）体征

体征对诊断心血管病多数具特异性，尤其有助于诊断心脏瓣膜病、先天性心脏病、心包炎、心力衰竭和心律失常。心血管病常见体征有：

1. 望诊 主要观察一般情况、呼吸状况（是否存在端坐呼吸等）、是否存在发绀、贫血、颈静脉怒张、水肿等。此外，环形红斑、皮下结节等有助于诊断风湿热，两颧呈紫红色有助于诊断二尖瓣狭窄和肺动脉高压，皮肤黏膜的瘀点、Osler 结节、Janeway 点等有助于诊断感染性心内膜炎，杵状指（趾）有助于诊断右至左分流的先天性心脏病。

2. 触诊 主要观察是否存在心尖搏动异常、毛细血管搏动、静脉充盈或异常搏动、脉搏的异常变化、肝颈反流征、肝脾大、下肢水肿等。

3. 叩诊 主要观察是否存在心界增大等。

4. 听诊 主要观察是否存在心音的异常变化、额外心音、心脏杂音和心包摩擦音、心律失常、肺部啰音、周围动脉的杂音和“枪击声”等。

（三）实验室检查

实验室检查主要包括常规血、尿、多种生化检查，包括动脉粥样硬化时血液中各种脂质检查；急性心肌梗死时血肌钙蛋白、肌红蛋白和心肌酶的测定；心力衰竭时脑钠肽的测定等。此外微生物和免疫学检查有助于诊断，如感染性心脏病时体液的微生物培养、血液细菌、病毒核酸及抗体等检查；风湿性心脏病时有关链球菌抗体和炎症反应（如抗“O”、血沉、C 反应蛋白）的血液检查。

【辅助检查】

（一）非侵入性检查

1. 血压测定 包括诊所血压、家庭自测血压和动态血压监测。24 小时动态血压监测有助于早期高血压病的诊断，可协助鉴别原发性、继发性和难治性高血压，指导合理用药，更好地预防心脑血管并发症的发生，预测高血压的并发症和死亡的发生。

2. 心电图检查 包括常规心电图、24 小时动态心电图、心电图运动负荷试验、遥测心电图、心室晚电位和心率变异性分析等。

（1）常规心电图：分析内容主要包括心率、节律、各传导时间、波形振幅、波形形态等，了解是否存在各种心律失常、心肌缺血/梗死、房室肥大或电解质紊乱等。

（2）运动负荷试验：是目前诊断冠心病最常用的一种辅助手段。通过运动增加心脏负荷而诱发心肌缺血，从而出现缺血性心电图改变的试验方法，常用活动平板运动试验。其优点是运动中即可观察心电图和血压的变化，运动量可按预计目标逐步增加。

（3）动态心电图：又称 Holter 监测，可连续记录 24～72 小时心电信号，这样可以提高对非持续性心律失常，尤其是对一过性心律失常及短暂的心肌缺血发作的检出率，对于诊断各种心律失常、晕厥原因、了解起搏器工作情况和采取措施预防猝死有重要意义。

3. 心脏超声检查

（1）M 型超声心动图：它把心脏各层的解剖结构回声以运动曲线的形式予以显示，有助于

笔记

深入分析心脏的活动。目前主要用于重点检测主动脉根部、二尖瓣和左室的功能活动。

（2）二维超声心动图（又称心脏超声断层显像法）：是各种心脏超声检查技术中最重要和最基本的方法，也是临床上应用最广泛的检查。它具有良好的空间方位性，直观且能显示心脏的结构和运动状态。常用的切面包括胸骨旁左室长轴切面、胸骨旁主动脉短轴切面、心尖四腔切面等（彩图3-1-4）。

（3）多普勒超声心动图：包括彩色多普勒血流显像（CDFI）和频谱多普勒，后者又分为脉冲多普勒（PW）和连续波多普勒（CW），可分析血流发生的时间、方向、流速以及血流性质。在二维超声基础上应用多普勒技术可很好地观察心脏各瓣膜的功能。另外，近年来组织多普勒超声心动图（TDI）技术快速进步，日益成为评价心脏收缩、舒张功能以及左心室充盈血流动力学的主要定量手段。

（4）经食道超声：由于食道位置接近心脏，因此提高了许多心脏结构，尤其是后方心内结构，如房间隔、左侧心瓣膜及左侧心腔病变的可视性。此外，探头与心脏距离的缩短，允许使用更高频率的超声探头，进一步提高了图像的分辨率。

（5）心脏声学造影：声学造影是将含有微小气泡的溶液经血管注入体内，把对比剂微气泡作为载体，对特定的靶器官进行造影，使靶器官显影，从而为临床诊断提供重要依据。右心系统声学造影在发绀型先天性心脏病诊断上仍具有重要价值。而左心系统与冠状动脉声学造影则有助于确定心肌灌注面积，了解冠状动脉血液状态及储备能力，判定存活心肌，了解侧支循环情况，评价血运重建的效果。

（6）实时三维心脏超声：可以更好地对心脏大小、形状及功能进行定量，尤其是为手术计划中异常病变进行定位，为手术预后提供重要信息，还可指导某些心导管操作包括右心室心肌活检等。

4. X线胸片 能显示出心脏大血管的大小、形态、位置和轮廓，能观察心脏与毗邻器官的关系和肺内血管的变化，可用于心脏及其径线的测量。左前斜位片显示主动脉的全貌和左右心室及右心房增大的情况。右前斜位片有助于观察左心房增大、肺动脉段突出和右心室漏斗部增大的变化。左侧位片能观察心、胸的前后径和胸廓畸形等情况，对主动脉瘤与纵隔肿物的鉴别及定位尤为重要。

5. 心脏CT 以往心脏CT主要用于观察心脏结构、心肌、心包和大血管改变，而近几年，冠状动脉CT造影（CTA）发展迅速，逐渐成为评估冠状动脉粥样硬化的有效的无创成像方法，是筛查和诊断冠心病的重要手段。

6. 心脏MRI 心脏MRI除了可以观察心脏结构、功能、心肌心包病变外，随技术进步，近年来MRI可用于识别急性心肌梗死后冠状动脉再灌注后的微血管阻塞；采用延迟增强技术可定量测定心肌瘢痕大小，识别存活的心肌。

7. 心脏核医学 正常或有功能的心肌细胞可选择性摄取某些显像药物，摄取量与该部位冠状动脉灌注血流量成正比，也与局部心肌细胞的功能或活性密切相关。利用正常或有功能的心肌显影而坏死和缺血的心肌不显影（缺损）或影像变淡（稀疏），可以定量分析心肌灌注、心肌存活和心脏功能。显像技术包括心血池显像、心肌灌注显像、心肌代谢显像等。临床上常用的显像剂包括^{201}Tl、^{99m}Tc-MIBI及^{18}FDG等。常用的成像技术包括单光子发射计算机断层显像（SPECT）和正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography，PET）。与SPECT相比，PET特异性、敏感性更高。

（二）侵入性检查

1. 右心导管检查 是一种有创介入技术。将心导管经周围静脉送入上、下腔静脉、右心房、右心室、肺动脉及其分支，在腔静脉及右侧心腔进行血流动力学、血氧和心排血量测定，经导管内注射对比剂进行腔静脉、右心房、右心室或肺动脉造影，可以了解血流动力学改变，用于诊断

笔记

简单（房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭）和复杂（法洛四联症、右心室双出口）的先天性心脏病、判断手术适应证和评估心功能状态。

临床上可应用漂浮导管在床旁经静脉（多为股静脉或颈内静脉）利用压力变化将气囊导管送至肺动脉的远端，可持续床旁血流动力学测定，主要用于急性心肌梗死、心力衰竭、休克等有明显血流动力学改变的危重患者的监测。

2. 左心导管检查

（1）左心导管检查：经周围动脉插入导管，逆行至主动脉、左心室等处进行压力测定和心血管造影，可了解左心室功能、室壁运动及心腔大小、主动脉瓣和二尖瓣功能，并可发现主动脉、颈动脉、锁骨下动脉、肾动脉及髂总动脉的血管病变。

（2）选择性冠状动脉造影：是目前诊断冠心病的“金标准”。将造影导管插到冠状动脉开口内，注入少量对比剂用以显示冠状动脉情况，动态观察冠状动脉血流及解剖情况，了解冠状动脉病变的性质、部位、范围、程度等，观察冠状动脉有无畸形、钙化及有无侧支循环形成。

3. 心脏电生理检查 心脏电生理检查是以整体心脏或心脏的一部分为对象，记录心内心电图、标测心电图和应用各种特定的电脉冲刺激，借以诊断和研究心律失常的一种方法。对于窦房结、房室结功能评价，预激综合征旁路定位，室上性心动过速和室性心动过速的机制研究以及筛选抗心律失常药物和拟定最佳治疗方案，均有实际重要意义。对埋藏式心脏起搏器、植入型自动心律转复除颤器（ICD）和抗心动过速起搏器适应证的选择和临床功能参数的选定也是必不可少的。对导管射频消融治疗心动过速更是必需的。

4. 腔内成像技术

（1）心腔内超声：将带超声探头的导管经周围静脉插入右心系统，显示的心脏结构图像清晰，对瓣膜介入及房间隔穿刺等有较大帮助。

（2）血管内超声（IVUS）：将小型超声换能器安装于心导管顶端，送入血管腔内，可显示血管的横截面图像，并进行三维重建，可评价冠状动脉病变的性质，定量测定其最小管径、面积、斑块大小及血管狭窄百分比等，对估计冠脉病变严重程度、指导介入治疗等有重要价值。

（3）光学相干断层扫描（OCT）：将利用红外光的成像导丝送入血管内，可显示血管的横截面图像，并进行三维重建，其成像分辨率较血管内超声提高约10倍。

5. 心内膜和心肌活检 利用活检钳夹取心脏内壁组织，以了解心脏组织结构及其病理变化。一般多采用经静脉右心室途径，偶用经动脉左心室途径。对于心肌炎、心肌病、心脏淀粉样变性、心肌纤维化等疾病具有确诊意义。对心脏移植后排异反应的判断及疗效评价具有重要意义。

6. 心包穿刺 是借助穿刺针直接刺入心包腔的诊疗技术。其目的是：①引流心包腔内积液，降低心包腔内压，是急性心脏压塞的急救措施；②通过穿刺抽取心包积液，做生化测定，涂片寻找细菌和病理细胞，做结核分枝杆菌或其他细菌培养，以鉴别诊断各种性质的心包疾病；③通过心包穿刺，注射抗生素等药物进行治疗。

三、心血管疾病的治疗

（一）药物治疗

虽然目前治疗心血管疾病的方法越来越多，但是药物治疗仍然是基础，是最为重要和首选的方法之一。治疗心血管疾病的常用药物常按作用机制进行分类，如血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）类、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）类、β受体拮抗剂、扩血管药、利尿剂、α-受体拮抗剂、正性肌力药物、调脂类药物、抗心律失常药、钙通道阻滞剂等。也有按具体疾病的治疗药物选择进行分类，如降血压药物、治疗冠心病药物、治疗心功能不全药物、抗凝抗栓药物等。药物的药理作用、适应证、禁忌证、毒副作用及应用注意事项对临床实践都非常重要。同时个体化治疗也

笔记

是药物治疗成功的关键。

（二）介入治疗

介入治疗已经成为心脏疾病非常重要的治疗手段，其技术不断发展，适应证不断扩大，极大地改善了患者的预后和生活质量。

1. 经皮冠状动脉介入术（percutaneous coronary intervention，PCI） 经皮冠状动脉介入治疗自1977年问世以来，历经三十多年的迅猛发展，已经成为治疗冠心病的一种最常用、最成熟和最有前途的技术，它是在血管造影仪的引导下，通过特制的导管、导丝、球囊、支架等，对狭窄或阻塞的冠状动脉进行疏通的治疗方法。操作器械的改进，尤其是药物支架的出现大大改善了患者的预后和生活质量。

2. 射频消融术（catheter radiofrequency ablation） 射频消融术是将电极导管经静脉或动脉送入心腔特定部位，释放射频电流导致局部心内膜及心内膜下心肌凝固性坏死，达到阻断快速心律失常异常传导束和起源点的介入性技术。这种方法创伤小，成功率极高，已成为根治快速性心律失常的首选方法，除已成熟应用于治疗房室旁道及房室结双径路引起的折返性心动过速、房性心动过速、心房扑动、室性心动过速外，随着三维标测系统的出现，它已经成为治疗心房颤动非常有效的方法。

3. 埋藏式心脏起搏器（pacemaker）**植入术**

（1）治疗缓慢型心律失常的埋藏式起搏器：心脏起搏器在临床的应用已有四十余年的历史，已经成为现代心脏病学的重要组成部分。主要用于病态窦房结综合征和高度房室传导阻滞患者。埋藏式起搏器主要分单腔、双腔起搏器。单腔起搏器在右心房或右心室内放置一根电极导线，仅能起到使心脏跳动的作用。双腔起搏器是指在右心房和右心室内放置两根导线，它能按照正常的顺序依次起搏心房和心室，故又称为生理性起搏，可使患者有更好的生活质量。

（2）心脏再同步化治疗（cardiac resynchronization therapy，CRT）：近年来，CRT治疗在临床的应用越来越广泛。CRT即三腔起搏器，需要将三根电极分别植入右心室、右心房和左心室（通过冠状窦进入靠近左室侧壁或者后壁的静脉，在心外膜起搏），主要通过双心室起搏纠正室间或心室内不同步，增加心室排血和充盈，减少二尖瓣反流，提高射血分数，从而改善患者心功能。

（3）埋藏式心脏复律除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）：心脏性猝死（sudden cardiac death，SCD）的发病率较高，在所有心脏原因引起的死亡中约占63%。发生心脏猝死的心律失常中，心动过缓所致仅占17%，其余均为心室颤动或室性心动过速引起。ICD能明显降低SCD高危患者的病死率，是目前防止SCD最有效的方法。近年来，ICD的研究取得了迅速的发展，适应证不断扩大。

4. 先天性心脏病经皮封堵术 1997年美国开始经皮应用封堵器进行房间隔缺损和动脉导管未闭的介入治疗，从而开创了不必开胸就可以治愈先天性心脏病的历史，并且创伤小、康复快，效果可以和外科修补手术相媲美。我国先天性心脏病的介入治疗水平处于世界领先地位。

5. 心脏瓣膜的介入治疗 从20世纪80年代开始的瓣膜病球囊扩张成形技术，到本世纪初的经皮瓣膜植入或修补技术，瓣膜病的介入治疗技术进展迅速。目前发展最迅速的是针对高危主动脉瓣狭窄患者的经皮主动脉瓣植入术和二尖瓣关闭不全患者的经皮修补术。

（三）外科治疗

包括冠状动脉搭桥手术、心脏各瓣膜修补及置换手术、先天性心脏病矫治手术、心包剥离术、心脏移植等。

（四）其他治疗

笔记

筛选致病基因对于遗传性或家族倾向性心脏病的防治具有重要意义，干细胞移植和血管新

生治疗在动物实验取得许多进展,具有良好的应用前景。分子心脏病学也终将为临床实践带来更多更新的诊疗方案。

此外,基因治疗是治疗心血管疾病的又一新途径,其主要步骤包括目的基因的制备,用适当的载体将目的基因导入靶细胞以及目的基因在靶细胞内的表达与调控等,随着分子克隆技术的日益完善,这一新的方法有可能使心血管疾病的治疗产生重大变革。

(葛均波)

笔记



第二章　心力衰竭

心力衰竭(heart failure,HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和(或)射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和(或)体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征,主要表现为呼吸困难、体力活动受限和体液潴留。心功能不全(cardiac dysfunction)或心功能障碍理论上是一个更广泛的概念,伴有临床症状的心功能不全称之为心力衰竭(简称心衰)。

【类型】

（一）左心衰竭、右心衰竭和全心衰竭

左心衰竭由左心室代偿功能不全所致,以肺循环淤血为特征,临床上较为常见。单纯的右心衰竭主要见于肺源性心脏病及某些先天性心脏病,以体循环淤血为主要表现。左心衰竭后肺动脉压力增高,使右心负荷加重,右心衰竭继之出现,即为全心衰竭。心肌炎、心肌病患者左、右心同时受损,左、右心衰可同时出现而表现为全心衰竭。

单纯二尖瓣狭窄引起的是一种特殊类型的心衰,不涉及左心室的收缩功能,而直接因左心房压力升高而导致肺循环高压,有明显的肺淤血和相继出现的右心功能不全。

（二）急性和慢性心力衰竭

急性心衰系因急性的严重心肌损害、心律失常或突然加重的心脏负荷,使心功能正常或处于代偿期的心脏在短时间内发生衰竭或慢性心衰急剧恶化。临床上以急性左心衰常见,表现为急性肺水肿或心源性休克。

慢性心衰有一个缓慢的发展过程,一般均有代偿性心脏扩大或肥厚及其他代偿机制的参与。

（三）收缩性和舒张性心力衰竭

心脏以其收缩射血为主要功能。收缩功能障碍,心排血量下降并有循环淤血的表现即为收缩性心力衰竭,临床常见。心脏正常的舒张功能是为了保证收缩期的有效泵血,心脏的收缩功能不全常同时存在舒张功能障碍。舒张性心力衰竭是由心室主动舒张功能障碍或心室肌顺应性减退及充盈障碍所导致,单纯的舒张性心衰可见于冠心病和高血压心脏病心功能不全早期,收缩期射血功能尚未明显降低,但因舒张功能障碍而致左心室充盈压增高,肺循环淤血。严重的舒张性心衰见于限制型心肌病、肥厚型心肌病等。

（四）心力衰竭的分期与分级

1．心力衰竭分期

(1) 前心衰阶段(pre-heart failure):患者存在心衰高危因素,但目前尚无心脏结构或功能异常,也无心衰的症状和(或)体征。包括高血压病、冠心病、糖尿病和肥胖、代谢综合征等最终可累及心脏的疾病以及应用心脏毒性药物史、酗酒史、风湿热史或心肌病家族史等。

(2) 前临床心衰阶段(pre-clinical heart failure):患者无心衰的症状和(或)体征,但已发展为结构性心脏病,如左心室肥厚、无症状瓣膜性心脏病、既往心肌梗死史等。

(3) 临床心衰阶段(clinical heart failure):患者已有基础结构性心脏病,既往或目前有心衰的症状和(或)体征。

(4) 难治性终末期心衰阶段(refractory end-stage heart failure):患者虽经严格优化内科治疗,但休息时仍有症状,常伴心源性恶病质,须反复长期住院。

笔记

心衰分期全面评价了病情进展阶段,提出对不同阶段进行相应的治疗。通过治疗只能延缓

而不可能逆转病情进展。

2. 心力衰竭分级　心力衰竭的严重程度通常采用美国纽约心脏病学会(New York Heart Association,NYHA)的心功能分级方法。

(1) Ⅰ级:心脏病患者日常活动量不受限制,一般活动不引起乏力、呼吸困难等心衰症状。

(2) Ⅱ级:心脏病患者体力活动轻度受限,休息时无自觉症状,一般活动下可出现心衰症状。

(3) Ⅲ级:心脏病患者体力活动明显受限,低于平时一般活动即引起心衰症状。

(4) Ⅳ级:心脏病患者不能从事任何体力活动,休息状态下也存在心衰症状,活动后加重。

这种分级方案的优点是简便易行,但缺点是仅凭患者的主观感受和(或)医生的主观评价,短时间内变化的可能性较大,患者个体间的差异也较大。

3. 6分钟步行试验　简单易行、安全方便,通过评定慢性心衰患者的运动耐力评价心衰严重程度和疗效。要求患者在平直走廊里尽快行走,测定6分钟的步行距离,根据US Carvedilol研究设定的标准,6分钟步行距离<150m为重度心衰;150～450m和>450m分别为中度和轻度心衰。

【病因】

(一) 基本病因

主要由原发性心肌损害和心脏长期容量和(或)压力负荷过重导致心肌功能由代偿最终发展为失代偿两大类:

1. 原发性心肌损害

(1) 缺血性心肌损害:冠心病心肌缺血、心肌梗死是引起心衰最常见的原因之一。

(2) 心肌炎和心肌病:各种类型的心肌炎及心肌病均可导致心力衰竭,以病毒性心肌炎及原发性扩张型心肌病最为常见。

(3) 心肌代谢障碍性疾病:以糖尿病心肌病最为常见,其他如继发于甲状腺功能亢进或减低的心肌病、心肌淀粉样变性等。

2. 心脏负荷过重

(1) 压力负荷(后负荷)过重:见于高血压、主动脉瓣狭窄、肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄等左、右心室收缩期射血阻力增加的疾病。心肌代偿性肥厚以克服增高的阻力,保证射血量,久之终致心肌结构、功能发生改变而失代偿。

(2) 容量负荷(前负荷)过重:见于心脏瓣膜关闭不全,血液反流及左、右心或动、静脉分流性先天性心血管病。此外,伴有全身循环血量增多的疾病如慢性贫血、甲状腺功能亢进症、围生期心肌病等,心脏的容量负荷增加。早期心室腔代偿性扩大,心肌收缩功能尚能代偿,但心脏结构和功能发生改变超过一定限度后即出现失代偿表现。

(二) 诱因

有基础心脏病的患者,其心力衰竭症状往往由一些增加心脏负荷的因素所诱发。

1. 感染　呼吸道感染是最常见、最重要的诱因,感染性心内膜炎也不少见,常因其发病隐匿而易漏诊。

2. 心律失常　心房颤动是器质性心脏病最常见的心律失常之一,也是诱发心力衰竭最重要的因素。其他各种类型的快速性心律失常以及严重缓慢性心律失常均可诱发心力衰竭。

3. 血容量增加　如钠盐摄入过多,静脉液体输入过多、过快等。

4. 过度体力消耗或情绪激动　如妊娠后期及分娩过程、暴怒等。

5. 治疗不当　如不恰当停用利尿药物或降血压药等。

6. 原有心脏病变加重或并发其他疾病　如冠心病发生心肌梗死,风湿性心瓣膜病出现风湿活动,合并甲状腺功能亢进或贫血等。

笔记

【病理生理】

心力衰竭是心脏不能或仅在提高充盈压后方能泵出组织代谢所需相应血量的一种病理生理状态。心衰时最重要的病理生理变化可归纳为以下4个方面。

（一）代偿机制

当心肌收缩力受损和(或)心室超负荷血流动力学因素存在时,机体通过以下代偿机制使心功能在短期内维持相对正常的水平。

1. **Frank-Starling 机制**　增加心脏前负荷,回心血量增多,心室舒张末期容积增加,从而增加心排血量及心脏作功量,但同时也导致心室舒张末压力增高,心房压、静脉压随之升高,达到一定程度时可出现肺循环和(或)体循环静脉淤血,图3-2-1示左心室功能曲线。

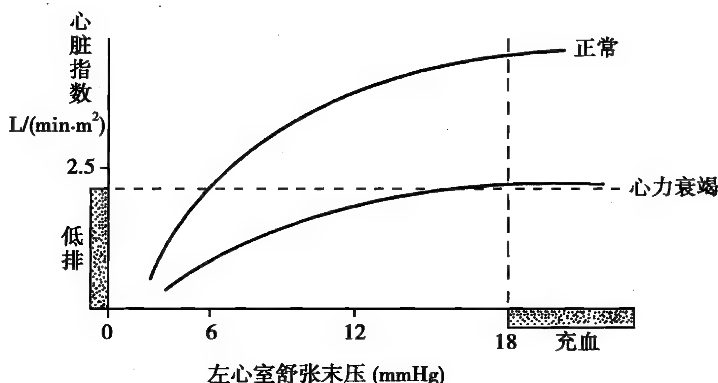


图3-2-1　左心室功能曲线

表明在正常人和心力衰竭时左心室收缩功能(以心脏指数表示,为纵坐标)和左心室前负荷(以左心室舒张末压表示,为横坐标)的关系,在心力衰竭时,心功能曲线向右下偏移,当左心室舒张末压>18mmHg时,出现肺充血的症状和体征,若心脏指数<2.2L/(min·m^2)时,出现低心排血量的症状和体征

2. **神经体液机制**　当心脏排血量不足,心腔压力升高时,机体全面启动神经体液机制进行代偿,包括:

(1) 交感神经兴奋性增强:心力衰竭患者血中去甲肾上腺素(NE)水平升高,作用于心肌β_1肾上腺素能受体,增强心肌收缩力并提高心率,从而提高心排血量。但同时周围血管收缩,心脏后负荷增加及心率加快,均使心肌耗氧量增加。NE还对心肌细胞有直接毒性作用,促使心肌细胞凋亡,参与心室重塑的病理过程。此外,交感神经兴奋还可使心肌应激性增强而有促心律失常作用。

(2) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)激活:心排血量降低致肾血流量减低,RAAS激活,心肌收缩力增强,周围血管收缩维持血压,调节血液再分配,保证心、脑等重要脏器的血供,并促进醛固酮分泌,水、钠潴留,增加体液量及心脏前负荷,起到代偿作用。但同时RAAS激活促进心脏和血管重塑,加重心肌损伤和心功能恶化。

3. **心肌肥厚**　当心脏后负荷增高时常以心肌肥厚作为主要的代偿机制,可伴或不伴心室扩张。心肌肥厚以心肌细胞肥大、心肌纤维化为主,但心肌细胞数量并不增多。细胞核及线粒体的增大、增多均落后于心肌的纤维化,致心肌供能不足,继续发展终至心肌细胞死亡。心肌肥厚心肌收缩力增强,克服后负荷阻力,使心排血量在相当长时间内维持正常,但心肌顺应性差,舒张功能降低,心室舒张末压升高。

前两种代偿机制启动迅速,在严重心功能不全发生的数个心脏周期内即可发生并相互作用,使心功能维持相对正常的水平。心肌肥厚进展缓慢,在心脏后负荷增高的长期代偿中起到

笔记

重要作用。但任何一种代偿机制均作用有限，最终导致失代偿。

（二）心室重塑

在心脏功能受损，心腔扩大、心肌肥厚的代偿过程中，心肌细胞、胞外基质、胶原纤维网等均发生相应变化，即心室重塑（ventricular remodeling），是心力衰竭发生发展的基本病理机制。除了因为代偿能力有限、代偿机制的负面影响外，心肌细胞的能量供应不足及利用障碍导致心肌细胞坏死、纤维化也是失代偿发生的一个重要因素。心肌细胞减少使心肌整体收缩力下降；纤维化的增加又使心室顺应性下降，重塑更趋明显，心肌收缩力不能发挥其应有的射血效应，形成恶性循环，最终导致不可逆转的终末阶段。

（三）舒张功能不全

心脏舒张功能不全的机制，大体上可分为两大类：一是能量供应不足时钙离子回摄入肌浆网及泵出胞外的耗能过程受损，导致主动舒张功能障碍，如冠心病明显心肌缺血时，在出现收缩功能障碍前即可出现舒张功能障碍。二是心室肌顺应性减退及充盈障碍，主要见于心室肥厚如高血压及肥厚型心肌病，心室充盈压明显增高，当左心室舒张末压过高时，肺循环出现高压和淤血，即舒张性心功能不全，此时心肌的收缩功能尚可保持，心脏射血分数正常，故又称为左心室射血分数（LVEF）正常（代偿）的心力衰竭。但当有容量负荷增加，心室扩大时，心室顺应性增加，即使有心室肥厚也不致出现单纯的舒张性心功能不全。舒张与收缩功能不全的心腔压力与容量的变化见图 3-2-2。

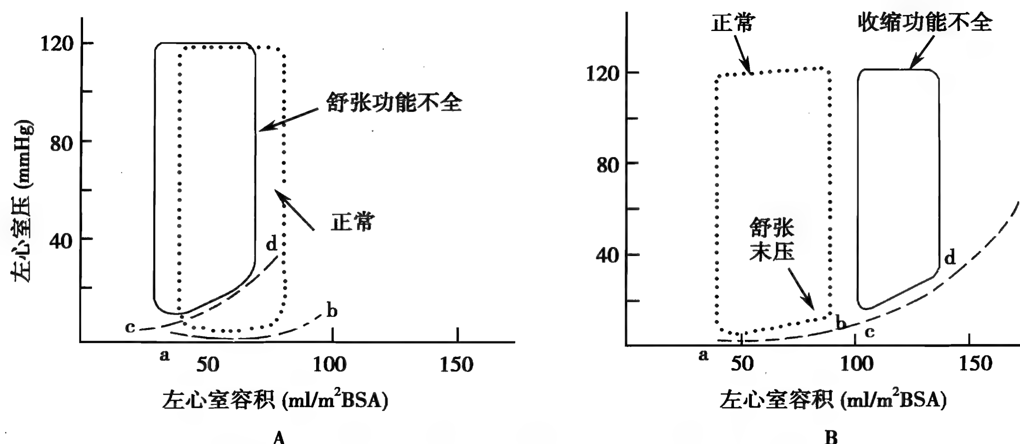


图 3-2-2 舒张与收缩功能不全的心腔压力与容量的变化

图 A 示单纯舒张功能不全时压力-容积较正常左移，舒张末容积略减少而以舒张期压力增高为主；图 B 示收缩功能不全时压力-容积较正常右移，收缩及舒张期容量明显增加的同时舒张末压增高

（四）体液因子的改变

心力衰竭时可引起一系列复杂的神经体液变化，除了上述两个主要神经内分泌系统的代偿机制外，另有众多体液调节因子参与心血管系统调节，并在心肌和血管重塑中起重要作用。

1. 精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP） 由垂体分泌，具有抗利尿和促周围血管收缩作用。其释放受心房牵张感受器（atrial stretch receptors）调控，心力衰竭时心房牵张感受器敏感性下降，不能抑制 AVP 释放而使血浆 AVP 水平升高。AVP 通过 V_1 受体引起全身血管收缩，通过 V_2 受体减少游离水清除，致水潴留增加，同时增加心脏前、后负荷。心衰早期，AVP 的效应有一定的代偿作用，而长期的 AVP 增加将使心衰进一步恶化。

2. 利钠肽类 人类有三种利钠肽类：心钠肽（atrial natriuretic peptide，ANP）、脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）和 C 型利钠肽（C-type natriuretic peptide，CNP）。ANP 主要由心房分泌，

笔记

心室肌也有少量表达,心房压力增高时释放,其生理作用为扩张血管和利尿排钠,对抗肾上腺素、肾素-血管紧张素和 AVP 系统的水、钠潴留效应。BNP 主要由心室肌细胞分泌,生理作用与 ANP 相似但较弱,BNP 水平随心室壁张力而变化并对心室充盈压具有负反馈调节作用。CNP 主要位于血管系统内,生理作用尚不明确,可能参与或协同 RAAS 的调节作用。

心力衰竭时,心室壁张力增加,BNP 及 ANP 分泌明显增加,其增高的程度与心衰的严重程度呈正相关,可作为评定心衰进程和判断预后的指标。

3. 内皮素(endothelin) 是由循环系统内皮细胞释放的强效血管收缩肽。心力衰竭时,血管活性物质及细胞因子促进内皮素分泌,且血浆内皮素水平直接与肺动脉压特别是肺血管阻力与全身血管阻力的比值相关。除血流动力学效应外,内皮素还可导致细胞肥大增生,参与心脏重塑过程。临床应用内皮素受体拮抗剂初步显示其在心力衰竭的急、慢性治疗中具有一定疗效。

4. 细胞因子 心肌细胞和成纤维细胞等能表达肽类生长因子如转化生长因子-β,在心力衰竭时能诱导心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞的生长并调节基因的表达,血流动力学超负荷和去甲肾上腺素能促进该类细胞因子表达。它们在调节心力衰竭的心肌结构和功能改变中可能起着重要作用。

心力衰竭时,血液循环中的炎性细胞因子、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor,TNF-α)水平升高,均可能参与慢性心力衰竭的病理生理过程。

第一节 慢性心力衰竭

【流行病学】

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因,是 21 世纪心血管领域的两大挑战之一。据我国 2003 年的抽样调查,成人心衰患病率为 0.9%;发达国家心衰患病率约为 1% ~2%,每年发病率约为 0.5% ~1%。随着年龄的增加,心衰患病率迅速增加,70 岁以上人群患病率更上升至 10% 以上。心力衰竭患者 4 年死亡率达 50%,严重心衰患者 1 年死亡率高达 50%,而年龄校正的心衰死亡率亦呈上升趋势。尽管心力衰竭治疗有了很大进展,心衰患者死亡数仍在不断增加。

冠心病、高血压已成为慢性心力衰竭的最主要病因,据 2005 年对我国 17 个地区的 CHF 病因调查,冠心病占 57.1% 居首位,高血压病占 30.4%。风湿性心脏病虽在病因构成中的比例已趋下降,但瓣膜性心脏病仍不可忽视。同时,慢性肺心病和高原性心脏病在我国也具有一定的地域高发性。

【临床表现】

临床上左心衰竭较为常见,尤其是左心衰竭后继发右心衰竭而致的全心衰竭,由于严重广泛的心肌疾病同时波及左、右心而发生全心衰竭者在住院患者中更为多见。

(一)左心衰竭

以肺循环淤血及心排血量降低为主要表现。

1. 症状

(1)不同程度的呼吸困难:①劳力性呼吸困难:是左心衰竭最早出现的症状。因运动使回心血量增加,左心房压力升高,加重肺淤血。引起呼吸困难的运动量随心衰程度加重而减少。②端坐呼吸:肺淤血达到一定程度时,患者不能平卧,因平卧时回心血量增多且横膈上抬,呼吸更为困难。高枕卧位、半卧位甚至端坐时方可好转。③夜间阵发性呼吸困难:患者入睡后突然因憋气而惊醒,被迫取坐位,重者可有哮鸣音,称为“心源性哮喘”。多于端坐休息后缓解。其发生机制除睡眠平卧血液重新分配使肺血量增加外,夜间迷走神经张力增加、小支气管收缩、横膈

笔记

抬高、肺活量减少等也是促发因素。④急性肺水肿：是“心源性哮喘”的进一步发展，是左心衰呼吸困难最严重的形式（见本章第二节急性心力衰竭）。

（2）咳嗽、咳痰、咯血：咳嗽、咳痰是肺泡和支气管黏膜淤血所致，开始常于夜间发生，坐位或立位时咳嗽可减轻，白色浆液性泡沫状痰为其特点，偶可见痰中带血丝。急性左心衰发作时可出现粉红色泡沫样痰。长期慢性肺淤血肺静脉压力升高，导致肺循环和支气管血液循环之间在支气管黏膜下形成侧支，此种血管一旦破裂可引起大咯血。

（3）乏力、疲倦、运动耐量减低、头晕、心慌等器官、组织灌注不足及代偿性心率加快所致的症状。

（4）少尿及肾功能损害症状：严重的左心衰竭血液进行再分配时，肾血流量首先减少，可出现少尿。长期慢性的肾血流量减少可出现血尿素氮、肌酐升高并可有肾功能不全的相应症状。

2. 体征

（1）肺部湿性啰音：由于肺毛细血管压增高，液体渗出到肺泡而出现湿性啰音。随着病情的加重，肺部啰音可从局限于肺底部直至全肺。侧卧位时下垂的一侧啰音较多。

（2）心脏体征：除基础心脏病的固有体征外，一般均有心脏扩大（单纯舒张性心衰除外）及相对性二尖瓣关闭不全的反流性杂音、肺动脉瓣区第二心音亢进及舒张期奔马律。

（二）右心衰竭

以体循环淤血为主要表现。

1. 症状

（1）消化道症状：胃肠道及肝淤血引起腹胀、食欲不振、恶心、呕吐等是右心衰最常见的症状。

（2）劳力性呼吸困难：继发于左心衰的右心衰呼吸困难业已存在。单纯性右心衰为分流性先天性心脏病或肺部疾患所致，也均有明显的呼吸困难。

2. 体征

（1）水肿：体静脉压力升高使软组织出现水肿，表现为始于身体低垂部位的对称性凹陷性水肿。也可表现为胸腔积液，以双侧多见，单侧者以右侧多见，可能与右膈下肝淤血有关。因胸膜静脉部分回流到肺静脉，故胸腔积液更多见于全心衰竭。

（2）颈静脉征：颈静脉搏动增强、充盈、怒张是右心衰时的主要体征，肝颈静脉反流征阳性则更具特征性。

（3）肝脏肿大：肝淤血肿大常伴压痛，持续慢性右心衰可致心源性肝硬化。

（4）心脏体征：除基础心脏病的相应体征外，可因右心室显著扩大而出现三尖瓣关闭不全的反流性杂音。

（三）全心衰竭

右心衰竭继发于左心衰竭而形成全心衰竭。右心衰竭时右心排血量减少，因此阵发性呼吸困难等肺淤血症状反而有所减轻。扩张型心肌病等表现为左、右心室衰竭者，肺淤血症状往往不严重，左心衰竭的表现主要为心排血量减少的相关症状和体征。

【辅助检查】

（一）实验室检查

1. 利钠肽　是心衰诊断、患者管理、临床事件风险评估中的重要指标，临床上常用BNP及NT-proBNP。未经治疗者若利钠肽水平正常可基本排除心衰诊断，已接受治疗者利钠肽水平高则提示预后差，但左心室肥厚、心动过速、心肌缺血、肺动脉栓塞、慢性阻塞性肺疾病（COPD）等缺氧状态、肾功能不全、肝硬化、感染、败血症、高龄等均可引起利钠肽升高，因此其特异性不高。

2. 肌钙蛋白　严重心衰或心衰失代偿期、败血症患者的肌钙蛋白可有轻微升高，但心衰患者检测肌钙蛋白更重要的目的是明确是否存在急性冠状动脉综合征。肌钙蛋白升高，特别是同

笔记

时伴有利钠肽升高，也是心衰预后的强预测因子。

3. 常规检查 包括血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血脂、电解质等，对于老年及长期服用利尿剂、RASS 抑制剂类药物的患者尤为重要，在接受药物治疗的心衰患者的随访中也需要适当监测。甲状腺功能检测不容忽视，因为无论甲状腺功能亢进或减退均可导致心力衰竭。

（二）心电图

心力衰竭并无特异性心电图表现，但能帮助判断心肌缺血、既往心肌梗死、传导阻滞及心律失常等。

（三）影像学检查

1. X 线检查 是确诊左心衰竭肺水肿的主要依据，并有助于心衰与肺部疾病的鉴别。心影大小及形态为心脏病的病因诊断提供了重要的参考资料，心脏扩大的程度和动态改变也间接反映了心脏的功能状态，但并非所有心衰患者均存在心影增大。

X 线胸片可反映肺淤血。早期肺静脉压增高时，主要表现为肺门血管影增强，上肺血管影增多与下肺纹理密度相仿甚至多于下肺。肺动脉压力增高可见右下肺动脉增宽，进一步出现间质性肺水肿可使肺野模糊，Kerley B 线是在肺野外侧清晰可见的水平线状影，是肺小叶间隔内积液的表现，是慢性肺淤血的特征性表现。急性肺泡性肺水肿时肺门呈蝴蝶状，肺野可见大片融合的阴影。左心衰竭还可见胸腔积液和叶间胸膜增厚。

2. 超声心动图 更准确地评价各心腔大小变化及心瓣膜结构和功能，方便快捷地评估心功能和判断病因，是诊断心力衰竭最主要的仪器检查。

（1）收缩功能：以收缩末及舒张末的容量差计算 LVEF 作为收缩性心力衰竭的诊断指标，虽不够精确，但方便实用。正常 LVEF>50%。

（2）舒张功能：超声多普勒是临床上最实用的判断舒张功能的方法。可有导致舒张期功能不全的结构基础，如左心房肥大、左心室壁增厚等。心动周期中舒张早期心室充盈速度最大值为 E 峰，舒张晚期（心房收缩）心室充盈最大值为 A 峰，E/A 比值正常人不应小于 1.2，中青年更大。舒张功能不全时，E 峰下降，A 峰增高，E/A 比值降低。对于难以准确评价 A 峰的心房颤动患者，可利用组织多普勒评估二尖瓣环测得 E/E' 比值，若>15，则提示存在舒张功能不全。

3. 放射性核素检查 放射性核素心血池显影能相对准确地评价心脏大小和 LVEF，还可通过记录放射活性-时间曲线计算左心室最大充盈速率以反映心脏舒张功能。常同时行心肌灌注显像评价存活/缺血心肌，但在测量心室容积或更精细的心功能指标方面价值有限。

4. 心脏磁共振（cardiac magnetic resonance，CMR） 能评价左右心室容积、心功能、节段性室壁运动、心肌厚度、心脏肿瘤、瓣膜、先天性畸形及心包疾病等。因其精确度及可重复性成为评价心室容积、肿瘤、室壁运动的金标准。增强磁共振能为心肌梗死、心肌炎、心包炎、心肌病、浸润性疾病提供诊断依据，但费用昂贵，部分心律失常或起搏器植入的患者等不能接受 CMR，故具有一定的局限性。

5. 冠状动脉造影（coronary angiography） 对于拟诊冠心病或有心肌缺血症状、心电图或负荷试验有心肌缺血表现者，可行冠状动脉造影明确病因诊断。

（四）有创性血流动力学检查

右心漂浮导管（Swan-Ganz 导管）和脉搏指示剂连续心排血量监测（pulse indicator continuous cardiac output，PiCCO）

急性重症心衰患者必要时采用床边 Swan-Ganz 导管检查，经静脉将漂浮导管插入至肺小动脉，测定各部位的压力及血液含氧量，计算心脏指数（CI）及肺小动脉楔压（PCWP），直接反映左心功能，正常时 CI>2.5L/(min·m^2)，PCWP<12mmHg。

危重患者也可采用 PiCCO 动态监测，经外周动、静脉置管，应用指示剂热稀释法估测血容量、外周血管阻力、全心排血量等指标，更好地指导容量管理，通常仅适用于具备条件的 CCU、

笔记

ICU 等病房。

（五）心-肺运动试验

仅适用于慢性稳定性心衰患者，在评估心功能并判断心脏移植的可行性方面切实有效。运动时肌肉需氧量增高，心排血量相应增加。正常人每增加 100ml/(min · m^2)的耗氧量，心排血量需增加 600ml/(min · m^2)。当患者的心排血量不能满足运动需求时，肌肉组织就从流经它的单位容积血中提取更多的氧，致动-静脉血氧差值增大。在氧供应绝对不足时，即出现无氧代谢，乳酸增加，呼气中 CO_2 含量增加。

1. **最大耗氧量**[VO_2max，ml/(min · kg)]　即运动量虽继续增加，耗氧量不再增加时的峰值，表明心排血量已不能按需要继续增加。心功能正常时，此值应>20，轻至中度心功能受损时为 16～20，中至重度受损时为 10～15，极重度受损时<10。

2. **无氧阈值**　即呼气中 CO_2 的增长超过了氧耗量的增长，标志着无氧代谢的出现，以开始出现两者增加不成比例时的氧耗量作为代表值，此值愈低说明心功能愈差。

【诊断和鉴别诊断】

心力衰竭完整的诊断包括病因学诊断、心功能评价及预后评估。

（一）诊断

心力衰竭须综合病史、症状、体征及辅助检查作出诊断。主要诊断依据为原有基础心脏病的证据及循环淤血的表现。症状、体征是早期发现心衰的关键，完整的病史采集及详尽的体格检查非常重要。左心衰竭的不同程度呼吸困难、肺部啰音，右心衰竭的颈静脉征、肝大、水肿，以及心衰的心脏奔马律、瓣膜区杂音等是诊断心衰的重要依据。但症状的严重程度与心功能不全程度无明确相关性，需行客观检查并评价心功能。BNP 测定也可作为诊断依据，并能帮助鉴别呼吸困难的病因。

判断原发病非常重要，因为某些引起左心室功能不全的情况如瓣膜病能够治疗或逆转。同时也应明确是否存在可导致症状发生或加重的并发症。

预后评价：生存率是针对人群的描述，对患者而言，个体的预后更值得关注。准确的预后评估可为患者及家属对未来生活的规划提供必要的信息，也能判断心脏移植及机械辅助治疗的可行性。LVEF 降低、NYHA 分级恶化、VO_2max 降低、血细胞比容下降、QRS 波增宽、持续性低血压、心动过速、肾功能不全、传统治疗不能耐受、顽固性高容量负荷、BNP 明显升高等均为心衰高风险及再入院率、死亡率的预测因子。

（二）鉴别诊断

心力衰竭主要应与以下疾病相鉴别：

1. **支气管哮喘**　左心衰竭患者夜间阵发性呼吸困难，常称之为“心源性哮喘”，应与支气管哮喘相鉴别。前者多见于器质性心脏病患者，发作时必须坐起，重症者肺部有干、湿性啰音，甚至咳粉红色泡沫痰；后者多见于青少年有过敏史，发作时双肺可闻及典型哮鸣音，咳出白色黏痰后呼吸困难常可缓解。测定血浆 BNP 水平对鉴别心源性和支气管性哮喘有较大的参考价值。

2. **心包积液、缩窄性心包炎**　由于腔静脉回流受阻同样可以引起颈静脉怒张、肝大、下肢水肿等表现，应根据病史、心脏及周围血管体征进行鉴别，超声心动图、CMR 可确诊。

3. **肝硬化腹水伴下肢水肿**　应与慢性右心衰竭鉴别，除基础心脏病体征有助于鉴别外，非心源性肝硬化不会出现颈静脉怒张等上腔静脉回流受阻的体征。

【治疗】

心衰的治疗目标为防止和延缓心力衰竭的发生发展；缓解临床症状，提高生活质量；改善长期预后，降低病死率与住院率。治疗原则：采取综合治疗措施，包括对各种可致心功能受损的疾病如冠心病、高血压、糖尿病的早期管理，调节心力衰竭的代偿机制，减少其负面效应，如拮抗神经体液因子的过度激活，阻止或延缓心室重塑的进展。

笔记

(一)一般治疗

1. 生活方式管理

(1)患者教育:心衰患者及家属应得到准确的有关疾病知识和管理的指导,内容包括健康的生活方式、平稳的情绪、适当的诱因规避、规范的药物服用、合理的随访计划等。

(2)体重管理:日常体重监测能简便直观地反映患者体液潴留情况及利尿剂疗效,帮助指导调整治疗方案。体重改变往往出现在临床体液潴留症状和体征之前。部分严重慢性心力衰竭患者存在临床或亚临床营养不良,若患者出现大量体脂丢失或干重减轻称为心源性恶液质,往往预示预后不良。

(3)饮食管理:心衰患者血容量增加,体内水钠潴留,减少钠盐摄入有利于减轻上述情况,但在应用强效排钠利尿剂时过分严格限盐可导致低钠血症。

2. 休息与活动 急性期或病情不稳定者应限制体力活动,卧床休息,以降低心脏负荷,有利于心功能的恢复。但长期卧床易发生深静脉血栓形成甚至肺栓塞,同时也可能出现消化功能减低、肌肉萎缩、坠积性肺炎、褥疮等,适宜的活动能提高骨骼肌功能,改善活动耐量。因此,应鼓励病情稳定的心衰患者主动运动,根据病情轻重不同,在不诱发症状的前提下从床边小坐开始逐步增加有氧运动。

3. 病因治疗

(1)病因治疗:对所有可能导致心脏功能受损的常见疾病如高血压病、冠心病、糖尿病、代谢综合征等,在尚未造成心脏器质性改变前即应早期进行有效治疗。对于少数病因未明的疾病如原发性扩张型心肌病等亦应早期积极干预,延缓疾病进展。

(2)消除诱因:常见的诱因为感染,特别是呼吸道感染,应积极选用适当的抗感染治疗。对于发热持续1周以上者应警惕感染性心内膜炎的可能。心律失常特别是心房颤动也是诱发心力衰竭的常见原因,快心室率心房颤动应尽快控制心室率,如有可能应及时复律。潜在的甲状腺功能亢进、贫血等也可能是心力衰竭加重的原因,应注意排查并予以纠正。

(二)药物治疗

1. 利尿剂 利尿剂是心力衰竭治疗中改善症状的基石,是心衰治疗中唯一能够控制体液潴留的药物,但不能作为单一治疗。原则上在慢性心衰急性发作和明显体液潴留时应用。利尿剂的适量应用至关重要,剂量不足则体液潴留,将减低RASS抑制剂的疗效并增加β受体拮抗剂的负性肌力作用;剂量过大则容量不足,将增加RASS抑制剂及血管扩张剂的低血压及肾功能不全风险。

(1)袢利尿剂:以呋塞米(速尿)为代表,作用于髓袢升支粗段,排钠排钾,为强效利尿剂。对轻度心衰患者一般小剂量(20mg口服)起始,逐渐加量,一般控制体重下降0.5~1.0kg/d直至干重;重度慢性心力衰竭者可增至100mg每日2次,静脉注射效果优于口服。但须注意低血钾的副作用,应监测血钾。

(2)噻嗪类利尿剂:以氢氯噻嗪(双氢克尿噻)为代表,作用于肾远曲小管近端和髓袢升支远端,抑制钠的重吸收,并因Na^+-K^+交换同时降低钾的重吸收。GFR<30ml/min时作用明显受限。轻度心力衰竭可首选此药,12.5~25mg每日1次起始,逐渐加量,可增至每日75~100mg,分2~3次服用,同时注意电解质平衡,常与保钾利尿剂合用。因可抑制尿酸排泄引起高尿酸血症,长期大剂量应用可影响糖、脂代谢。

(3)保钾利尿剂:作用于肾远曲小管远端,通过拮抗醛固酮或直接抑制Na^+-K^+交换而具有保钾作用,利尿作用弱,多与上述两类利尿剂联用以加强利尿效果并预防低血钾。常用的有:螺内酯(安体舒通)、氨苯蝶啶、阿米洛利。

电解质紊乱是利尿剂长期使用最常见的副作用,特别是低血钾或高血钾均可导致严重后果,应注意监测。对于低钠血症应谨慎区分缺钠性(容量减少性)与稀释性(难治性水肿)。前

笔记

者尿少而比重高，应给予高渗盐水补充钠盐；后者见于心力衰竭进行性恶化患者，尿少而比重低，应严格限制水的摄入，并按利尿剂抵抗处理。

2. RAAS 抑制剂

（1）血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitors，ACEI）：通过抑制 ACE 减少血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，ATⅡ）生成而抑制 RAAS；并通过抑制缓激肽降解而增强缓激肽活性及缓激肽介导的前列腺素生成，发挥扩血管作用，改善血流动力学；通过降低心衰患者神经-体液代偿机制的不利影响，改善心室重塑。临床研究证实 ACEI 早期足量应用除可缓解症状，还能延缓心衰进展，降低不同病因、不同程度心力衰竭患者及伴或不伴冠心病患者的死亡率。

ACEI 有卡托普利、贝那普利、培哚普利、雷米普利、咪达普利、赖诺普利等，各种 ACEI 对心衰患者的症状、死亡率或疾病进展的作用无明显差异。以小剂量起始，如能耐受则逐渐加量，开始用药后 1～2 周内监测肾功能与血钾，后定期复查，长期维持终生用药。

ACEI 的副作用主要包括低血压、肾功能一过性恶化、高血钾、干咳和血管性水肿等。有威胁生命的不良反应（血管性水肿和无尿性肾衰竭）、妊娠期妇女及 ACEI 过敏者应禁用；低血压、双侧肾动脉狭窄、血肌酐明显升高（>265μmol/L）、高血钾（>5.5mmol/L）者慎用。非甾体类抗炎药（NSAIDs）会阻断 AECI 的疗效并加重其副作用，应避免使用。

（2）血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blockers，ARB）：ARB 可阻断经 ACE 和非 ACE 途径产生的 ATⅡ与 AT_1 受体结合，阻断 RAS 的效应，但无抑制缓激肽降解作用，因此干咳和血管性水肿的副作用较少见。心衰患者治疗首选 ACEI，当 ACEI 引起干咳、血管性水肿时，不能耐受者可改用 ARB，但已使用 ARB 且症状控制良好者不须换为 ACEI。研究证实 ACEI 与 ARB 联用并不能使心衰患者获益更多，反而增加不良反应，特别是低血压和肾功能损害的发生，因此目前不主张心衰患者 ACEI 与 ARB 联合应用。

（3）醛固酮受体拮抗剂：螺内酯等抗醛固酮制剂作为保钾利尿剂，能阻断醛固酮效应，抑制心血管重塑，改善心衰的远期预后。但必须注意血钾的监测，近期有肾功能不全、血肌酐升高或高钾血症者不宜使用。依普利酮（eplerenone）是一种新型选择性醛固酮受体拮抗剂，可显著降低轻度心衰患者心血管事件的发生风险、减少住院率、降低心血管病死亡率，且尤适用于老龄、糖尿病和肾功能不全患者。

（4）肾素抑制剂：血浆肾素活性是动脉粥样硬化、糖尿病和心力衰竭等患者发生心血管事件和预测死亡率的独立危险因素。雷米吉仑（remikiren）、依那吉仑（enalkiren）等特异性肾素抗体以及肽类肾素拮抗剂，因其口服制剂的生物利用度较低、作用维持时间短、合成费用高等缺点，最终未能成功应用于临床。阿利吉仑（aliskiren）是新一代口服非肽类肾素抑制剂，能通过直接抑制肾素降低血浆肾素活性，并阻断噻嗪类利尿剂、ACEI/ARB 应用所致的肾素堆积，有效降压且对心率无明显影响。但有待进一步研究以获得更广泛的循证依据，目前不推荐用于 ACEI/ARB 的替代治疗。

3. β 受体拮抗剂 β 受体拮抗剂可抑制交感神经激活对心力衰竭代偿的不利作用。心力衰竭患者长期应用 β 受体拮抗剂能减轻症状、改善预后、降低死亡率和住院率，且在已接受 ACEI 治疗的患者中仍能观察到 β 受体拮抗剂的上述益处，说明这两种神经内分泌系统阻滞剂的联合应用具有叠加效应。

目前已经临床验证的 β 受体拮抗剂包括选择性 β_1 受体拮抗剂美托洛尔、比索洛尔与非选择性肾上腺素能 α_1、β_1 和 β_2 受体拮抗剂卡维地洛（carvedilol）。β 受体拮抗剂的禁忌证为支气管痉挛性疾病、严重心动过缓、二度及二度以上房室传导阻滞、严重周围血管疾病（如雷诺病）和重度急性心衰。所有病情稳定并无禁忌证的心功能不全患者一经诊断均应立即以小剂量起始应用 β 受体拮抗剂，逐渐增加达最大耐受剂量并长期维持。其主要目的在于延缓疾病进展，减

笔记

少猝死。对于存在体液潴留的患者应与利尿剂同时使用。

突然停用β受体拮抗剂可致临床症状恶化，应予避免。多项临床试验表明，在慢性心力衰竭急性失代偿期或急性心力衰竭时，持续服用原剂量β受体拮抗剂不仅不增加风险，且较减量或中断治疗者临床转归更好。因此，对于慢性心衰急性失代偿的患者，应根据患者的实际临床情况在血压允许的范围内尽可能地继续β受体拮抗剂治疗，以获得更佳的治疗效果。

4. 正性肌力药

（1）洋地黄类药物：洋地黄类药物作为正性肌力药物的代表用于治疗心衰已有两百余年的历史，尽管如此，研究证实地高辛（digoxin）可显著减轻轻中度心衰患者的临床症状，改善生活质量，提高运动耐量，减少住院率，但对生存率无明显改变。

洋地黄类药物通过抑制 Na^+-K^+-ATP 酶发挥药理作用：①正性肌力作用：促进心肌细胞 Ca^{2+}-Na^+交换，升高细胞内 Ca^{2+}浓度而增强心肌收缩力。而细胞内 K^+浓度降低，成为洋地黄中毒的重要原因。②电生理作用：一般治疗剂量下，洋地黄可抑制心脏传导系统，对房室交界区的抑制最为明显。当血钾过低时，更易发生各种快速性心律失常。③迷走神经兴奋作用：作用于迷走神经传入纤维增加心脏压力感受器的敏感性，反馈抑制中枢神经系统的兴奋冲动，可对抗心衰时交感神经兴奋的不利影响，但尚不足以取代β受体拮抗剂的作用。④作用于肾小管细胞减少钠的重吸收并抑制肾素分泌。

洋地黄制剂：地高辛是最常用且唯一经过安慰剂对照研究进行疗效评价的洋地黄制剂，常以每日 0.125～0.25mg 起始并维持，70 岁以上、肾功能损害或干重低的患者应予更小剂量（每日或隔日 0.125mg）起始。毛花苷 C（lanatoside C，西地兰）、毒毛花苷 K（strophanthin K）均为快速起效的静脉注射用制剂，适用于急性心力衰竭或慢性心衰加重时。

洋地黄的临床应用：伴有快速心房颤动/心房扑动的收缩性心力衰竭是应用洋地黄的最佳指征，包括扩张型心肌病、二尖瓣或主动脉瓣病变、陈旧性心肌梗死及高血压心脏病所致慢性心力衰竭。在利尿剂、ACEI/ARB 和β受体拮抗剂治疗过程中仍持续有心衰症状的患者可考虑加用地高辛。但对代谢异常引起的高排血量心衰如贫血性心脏病、甲状腺功能亢进以及心肌炎、心肌病等病因所致心衰，洋地黄治疗效果欠佳。肺源性心脏病常伴低氧血症，与心肌梗死、缺血性心肌病均易发生洋地黄中毒，应慎用；应用其他可能抑制窦房结或房室结功能或可能影响地高辛血药浓度的药物（如胺碘酮或β受体拮抗剂）时须慎用或减量；肥厚型心肌病患者增加心肌收缩性可能使原有的血流动力学障碍更为加重，禁用洋地黄；风湿性心脏病单纯二尖瓣狭窄伴窦性心律的肺水肿患者因增加右心室收缩功能可能加重肺水肿程度而禁用；严重窦性心动过缓或房室传导阻滞患者在未植入起搏器前禁用。对于液体潴留或低血压等心衰症状急性加重的患者，应首选静脉制剂，待病情稳定后再应用地高辛作为长期治疗策略之一。

洋地黄中毒及其处理：①洋地黄中毒表现：洋地黄中毒最重要的表现为各类心律失常，常见为室性期前收缩，多表现为二联律，非阵发性交界区心动过速，房性期前收缩，心房颤动及房室传导阻滞等。快速房性心律失常伴传导阻滞是洋地黄中毒的特征性表现。洋地黄可引起心电图 ST-T 改变称为“鱼钩”样改变，但不能据此诊断洋地黄中毒。洋地黄类药物中毒的胃肠道表现如恶心、呕吐，以及神经系统症状如视力模糊、黄视、绿视、定向力障碍、意识障碍等则较少见。②影响洋地黄中毒的因素：洋地黄中毒与地高辛血药浓度高于 2.0ng/ml 相关，但在心肌缺血、缺氧及低血钾、低血镁、甲状腺功能减退的情况下则中毒剂量更小。肾功能不全、低体重以及与其他药物的相互作用也是引起中毒的因素，心血管病常用药物如胺碘酮、维拉帕米及奎尼丁等均可降低地高辛的经肾排泄率而增加中毒的可能性。③洋地黄中毒的处理：发生洋地黄中毒后应立即停药。单发性室性期前收缩、一度房室传导阻滞等停药后常自行消失；对快速性心律失常者，如血钾浓度低则可用静脉补钾，如血钾不低可用利多卡因或苯妥英钠。电复律一般禁用，因易致心室颤动。有传导阻滞及缓慢性心律失常者可予阿托品静脉注射，此时异丙肾上腺素易诱

笔记

发室性心律失常，不宜应用。

（2）非洋地黄类正性肌力药

①β受体兴奋剂：多巴胺与多巴酚丁胺是常用的静脉制剂，多巴胺是去甲肾上腺素前体，较小剂量[<2μg/(kg·min)]激动多巴胺受体，可降低外周阻力，扩张肾血管、冠脉和脑血管；中等剂量[2～5μg/(kg·min)]激动β_1和β_2受体，表现为心肌收缩力增强，血管扩张，特别是肾小动脉扩张，心率加快不明显，能显著改善心力衰竭的血流动力学异常；大剂量[5～10μg/(kg·min)]则可兴奋α受体，出现缩血管作用，增加左心室后负荷。多巴酚丁胺是多巴胺的衍生物，扩血管作用不如多巴胺明显，加快心率的效应也比多巴胺小。两者均只能短期静脉应用，在慢性心衰加重时起到帮助患者渡过难关的作用，连续用药超过72小时可能出现耐药，长期使用将增加死亡率。

②磷酸二酯酶抑制剂：包括米力农、氨力农等，通过抑制磷酸二酯酶活性促进Ca^{2+}通道膜蛋白磷酸化，Ca^{2+}内流增加，从而增强心肌收缩力。磷酸二酯酶抑制剂短期应用可改善心衰症状，但已有大规模前瞻性研究证明，长期应用米力农治疗重症慢性心力衰竭，患者的死亡率增加，其他的相关研究也得出同样的结论。因此，仅对心脏术后急性收缩性心力衰竭、难治性心力衰竭及心脏移植前的终末期心力衰竭的患者短期应用。

心衰患者的心肌处于血液或能量供应不足的状态，过度或长期应用正性肌力药物将扩大能量的供需矛盾，加重心肌损害，增加死亡率。为此，在心衰治疗中不应以正性肌力药取代其他治疗用药。

5. 扩血管药物 慢性心力衰竭的治疗并不推荐血管扩张药物的应用，仅在伴有心绞痛或高血压的患者可考虑联合治疗，对存在心脏流出道或瓣膜狭窄的患者应禁用。

6. 抗心力衰竭药物治疗进展

（1）人重组脑钠肽（rhBNP）：如奈西立肽（nesiritide），具有排钠利尿、抑制交感神经系统、扩张血管等作用，适用于急性失代偿性心衰。

（2）左西孟旦（levosimendan）：通过与心肌细胞上的肌钙蛋白C结合，增加肌丝对钙的敏感性从而增强心肌收缩，并通过介导三磷酸腺苷（ATP）敏感的钾通道，扩张冠状动脉和外周血管，改善顿抑心肌的功能，减轻缺血并纠正血流动力学紊乱，适用于无显著低血压或低血压倾向的急性左心衰患者。

（3）伊伐布雷定（ivabradine）：首个选择性特异性窦房结I_f电流抑制剂，对心脏内传导、心肌收缩或心室复极化无影响，且无β受体拮抗剂的不良反应或反跳现象。

（4）AVP受体拮抗剂（托伐普坦 tolvaptan）：通过结合V_2受体减少水的重吸收，因不增加排钠而优于利尿剂，因此可用于治疗伴有低钠血症的心力衰竭。

（三）非药物治疗

1. 心脏再同步化治疗（cardiac resynchronization therapy，CRT） 部分心力衰竭患者存在房室、室间和（或）室内收缩不同步，进一步导致心肌收缩力降低。CRT通过改善房室、室间和（或）室内收缩同步性增加心排量，可改善心衰症状、运动耐量，提高生活质量，减少住院率并明显降低死亡率。慢性心力衰竭患者的CRT的Ⅰ类适应证包括：已接受最佳药物治疗仍持续存在心力衰竭症状、LVEF≤35%、心功能NYHA分级Ⅲ～Ⅳ级、窦性节律时心脏不同步（QRS间期>120ms）。但部分患者对CRT治疗反应不佳，完全性左束支传导阻滞是CRT有反应的最重要指标。

2. 左室辅助装置（left ventricular assistant device，LVAD） 适用于严重心脏事件后或准备行心脏移植术患者的短期过渡治疗和急性心衰的辅助性治疗。LVAD的小型化、精密化、便携化已可实现，有望用于药物疗效不佳的心衰患者，成为心衰器械治疗的新手段。

3. 心脏移植 是治疗顽固性心力衰竭的最终治疗方法。但因其供体来源及排异反应而难

笔记

以广泛开展。

4. 细胞替代治疗 目前仍处于临床试验阶段，干细胞移植在修复受损心肌、改善心功能方面表现出有益的趋势，但仍存在移植细胞来源、致心律失常、疗效不稳定等诸多问题，尚须进一步解决。

（四）舒张性心力衰竭的治疗

舒张性心力衰竭常同时存在收缩功能不全，若客观检查（超声心动图）左心室舒张末压（LVEDP）增高，而左心室不大，LVEF正常则表明以舒张功能不全为主。最常见于肥厚型心肌病。治疗的原则与收缩功能不全有所差别，主要措施如下：

1. 积极寻找并治疗基础病因 如治疗冠心病或主动脉瓣狭窄、有效控制血压等。

2. 降低肺静脉压 限制钠盐摄入，应用利尿剂；若肺淤血症状明显，可小剂量应用静脉扩张剂（硝酸盐制剂）减少静脉回流，但应避免过量致左心室充盈量和心排血量明显下降。

3. β受体拮抗剂 主要通过减慢心率使舒张期相对延长而改善舒张功能，同时降低高血压，减轻心肌肥厚，改善心肌顺应性。因此其应用不同于收缩性心力衰竭，一般治疗目标为维持基础心率50～60次/分。

4. 钙通道阻滞剂 降低心肌细胞内钙浓度，改善心肌主动舒张功能；降低血压，改善左心室早期充盈，减轻心肌肥厚，主要用于肥厚型心肌病。维拉帕米和地尔硫䓬尽管有一定的负性肌力作用，但能通过减慢心率而改善舒张功能。

5. ACEI/ARB 有效控制高血压，从长远来看改善心肌及小血管重构，有利于改善舒张功能，最适用于高血压性心脏病及冠心病。

6. 尽量维持窦性心律，保持房室顺序传导，保证心室舒张期充分的容量。

7. 在无收缩功能障碍的情况下，禁用正性肌力药物。

第二节 急性心力衰竭

急性心力衰竭（acute heart failure，AHF）是指心力衰竭急性发作和（或）加重的一种临床综合征，可表现为急性新发或慢性心衰急性失代偿。

【类型】

（一）临床分类

1. 急性左心衰竭 急性发作或加重的心肌收缩力明显降低、心脏负荷加重，造成急性心排血量骤降、肺循环压力突然升高、周围循环阻力增加，出现急性肺淤血、肺水肿并可伴组织器官灌注不足和心源性休克的临床综合征。包括慢性心衰急性失代偿、急性冠脉综合征、高血压急症、急性心瓣膜功能障碍、急性重症心肌炎、围生期心肌病和严重心律失常。

2. 急性右心衰竭 右心室心肌收缩力急剧下降或右心室的前后负荷突然加重，引起右心排血量急剧减低的临床综合征，常由右心室梗死、急性大面积肺栓塞、右心瓣膜病所致。

3. 非心源性急性心衰 常由高心排血量综合征、严重肾脏疾病（心肾综合征）、严重肺动脉高压等所致。

（二）严重程度分类

Killip分级适用于评价急性心肌梗死时心力衰竭的严重程度。

Ⅰ级：无心力衰竭的临床症状与体征。

Ⅱ级：有心力衰竭的临床症状与体征。肺部50%以下肺野湿性啰音，心脏第三心音奔马律，肺静脉高压，胸片见肺淤血。

Ⅲ级：严重的心力衰竭临床症状与体征。严重肺水肿，肺部50%以上肺野湿性啰音。

Ⅳ级：心源性休克。

笔记

【临床表现】

突发严重呼吸困难,呼吸频率常达每分钟30～40次,强迫坐位、面色灰白、发绀、大汗、烦躁,同时频繁咳嗽,咳粉红色泡沫状痰。极重者可因脑缺氧而致神志模糊。发病伊始可有一过性血压升高,病情如未缓解,血压可持续下降直至休克。听诊时两肺满布湿性啰音和哮鸣音,心尖部第一心音减弱,率快,同时有舒张早期第三心音奔马律,肺动脉瓣第二心音亢进。胸部X线片显示:早期间质水肿时,上肺静脉充盈、肺门血管影模糊、小叶间隔增厚;肺水肿时表现为蝶形肺门;严重肺水肿时,为弥漫满肺的大片阴影。重症患者采用漂浮导管行床边血流动力学监测,肺毛细血管楔压随病情加重而增高,心脏指数则相反。

【诊断和鉴别诊断】

根据典型症状与体征,一般不难作出诊断。急性呼吸困难与支气管哮喘的鉴别前已述及,与肺水肿并存的心源性休克与其他原因所致休克不难鉴别。疑似患者可行BNP/NT-proBNP检测鉴别,阴性者几乎可排除急性心力衰竭的诊断。

【治疗】

急性左心衰竭时的缺氧和严重呼吸困难是致命的威胁,必须尽快缓解。

(一)基本处理

1. 体位 半卧位或端坐位,双腿下垂,以减少静脉回流。

2. 吸氧 立即高流量鼻管给氧,严重者采用无创呼吸机持续加压(CPAP)或双水平气道正压(BiPAP)给氧,增加肺泡内压,既可加强气体交换,又可对抗组织液向肺泡内渗透。

3. 救治准备 静脉通道开放,留置导尿管,心电监护及经皮血氧饱和度监测等。

4. 镇静 吗啡3～5mg静脉注射不仅可以使患者镇静,减少躁动所带来的额外的心脏负担,同时也具有舒张小血管的功能而减轻心脏负荷。必要时每间隔15分钟重复1次,共2～3次。老年患者可减量或改为肌肉注射。

5. 快速利尿 呋塞米20～40mg于2分钟内静脉注射,4小时后可重复1次。除利尿作用外,还有静脉扩张作用,有利于肺水肿缓解。

6. 氨茶碱 解除支气管痉挛,并有一定的增强心肌收缩、扩张外周血管作用。

7. 洋地黄类药物 毛花苷C静脉给药最适合用于有快速心室率的心房颤动并心室扩大伴左心室收缩功能不全者,首剂0.4～0.8mg,2小时后可酌情再给0.2～0.4mg。

(二)血管活性药物

1. 血管扩张剂 须密切监测血压变化,小剂量慢速给药并合用正性肌力药物。

(1) 硝普钠:为动、静脉血管扩张剂,静脉注射后2～5分钟起效,起始剂量0.3μg/(kg·min)静脉滴注,根据血压逐步增加剂量,因含有氰化物,用药时间不宜连续超过24小时。

(2) 硝酸酯类:扩张小静脉,降低回心血量,使LVEDP及肺血管压降低,患者对本药的耐受量个体差异很大,常用药物包括硝酸甘油、双硝酸异山梨醇酯,后者作用机制基本类似于硝酸甘油。以异舒吉为例,1～3mg/h扩张小静脉,减轻心脏前负荷;3～7mg/h扩张动脉,改善冠状动脉血流;7～12mg/h扩张阻力血管,降低心脏后负荷。其耐药性和血压、浓度稳定性优于硝酸甘油。

(3) α受体拮抗剂:选择性结合α肾上腺受体,扩张血管,降低外周阻力,减轻心脏后负荷,并降低肺毛细血管压,减轻肺水肿,也有利于改善冠状动脉供血。常用药物乌拉地尔(urapidil),扩张静脉的作用大于动脉,并能降低肾血管阻力,还可激活中枢5-羟色胺1A受体,降低延髓心血管调节中枢交感神经冲动发放,且对心率无明显影响。

2. 正性肌力药物

(1) β受体兴奋剂:小到中等剂量多巴胺可通过降低外周阻力,增加肾血流量,增加心肌收缩力和心输出量而均有利于改善AHF的病情。但大剂量可增加左心室后负荷和肺动脉压而对患者有害(多巴胺剂量见本章第一节)。多巴酚丁胺起始剂量同多巴胺,根据尿量和血流动力学

笔记

监测结果调整，应注意其致心律失常的副作用。

（2）磷酸二酯酶抑制剂：米力农兼有正性肌力及降低外周血管阻力的作用。AHF 时在扩血管利尿的基础上短时间应用米力农可能取得较好的疗效。

（三）机械辅助治疗

主动脉内球囊反搏（intra-aortic balloon counterpulsation，IABP）可用于冠心病急性左心衰患者。对极危重患者，有条件的医院可采用 LVAD 和临时心肺辅助系统。

（四）病因治疗

应根据条件适时对诱因及基本病因进行治疗。

（王建安）

笔记

第三章 心律失常

第一节 概 述

【心脏传导系统的解剖】

心脏传导系统由负责正常心电冲动形成与传导的特殊心肌组成。它包括窦房结、结间束、房室结、希氏束、左、右束支和普肯耶纤维网(图3-3-1)。

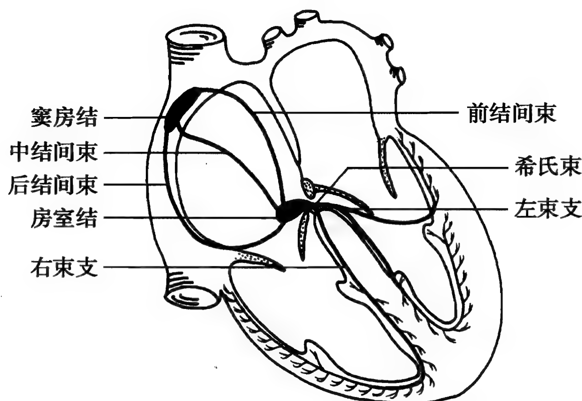


图3-3-1 心脏传导系统示意图

窦房结是心脏正常窦性心律的起搏点,位于上腔静脉入口与右心房后壁的交界处,长10~20mm,宽2~3mm。主要由P(起搏)细胞与T(移行)细胞组成。冲动在P细胞形成后,通过T细胞传导至窦房结以外的心房组织。窦房结动脉起源于右冠状动脉者占60%,起源于左冠状动脉回旋支者占40%。

结间束连接窦房结与房室结,分成前、中与后三束。房室结位于房间隔的右后下部、冠状窦开口前、三尖瓣附着部的上方,长7mm,宽4mm。其上部为移行细胞区,与心房肌接续;中部为致密部,肌纤维交织排列;下部纤维呈纵向行走,延续至希氏束。房室结的血供通常来自右冠状动脉。

希氏束为索状结构,长15mm,起自房室结前下缘,穿越中央纤维体后,行走于室间隔嵴上,然后分成左、右束支。左束支稍后分为前、后分支,分别进入两组乳头肌。由于左束支最先抵达室间隔左室面,遂使该区域成为心脏最早的激动部位。右束支沿室间隔右侧面行进,至前乳头肌根部再分成许多细小分支。左、右束支的终末部呈树枝状分布,组成普肯耶纤维网,潜行于心内膜下。这些组织的血液供应来自冠状动脉前降支与后降支。

冲动在窦房结形成后,随即由结间通道和普通心房肌传递,抵达房室结及左心房。冲动在房室结内传导速度极为缓慢,抵达希氏束后传导再度加速。束支与普肯耶纤维的传导速度均极为快捷,使全部心室肌几乎同时被激动。最后,冲动抵达心外膜,完成一次心动周期。

心脏传导系统接受迷走与交感神经支配。迷走神经兴奋性增加抑制窦房结的自律性与传导性,延长窦房结与周围组织的不应期,减慢房室结的传导并延长其不应期。交感神经的作用与迷走神经相反。

【心律失常的分类】

心律失常(cardiac arrhythmia)是指心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速度或激动次序

笔记

的异常。按其发生原理,可分为冲动形成异常和冲动传导异常两大类。按照心律失常发生时心率的快慢,可分为快速性与缓慢性心律失常两大类。本章主要依据心律失常发生部位和发生机制、同时参照心律失常时心率快慢进行分类。

(一) 冲动形成异常

1. 窦性心律失常 ①窦性心动过速;②窦性心动过缓;③窦性心律不齐;④窦性停搏。

2. 异位心律失常

(1) 被动性异位心律:①房性逸搏及房性逸搏心律;②交界区逸搏及交界区逸搏心律;③室性逸搏及室性逸搏心律。

(2) 主动性异位心律:①期前收缩(房性、房室交界区性、室性);②阵发性心动过速(房性、房室交界区性、房室折返性、室性);③心房扑动、心房颤动;④心室扑动、心室颤动。

(二) 冲动传导异常

1. 生理性 干扰及干扰性房室分离。

2. 病理性

(1) 心脏传导阻滞:①窦房传导阻滞;②房内传导阻滞;③房室传导阻滞(一度、二度和三度房室阻滞);④束支或分支阻滞(左、右束支及左束支分支传导阻滞)或室内阻滞。

(2) 折返性心律:阵发性心动过速(常见房室结折返、房室折返和心室内折返)。

3. 房室间传导途径异常 预激综合征。

【心律失常发生机制】

心律失常的发生机制包括冲动形成的异常和(或)冲动传导的异常。

(一) 冲动形成异常

窦房结、结间束、冠状窦口附近、房室结的远端和希氏束-普肯耶系统等处的心肌细胞均具有自律性。自主神经系统兴奋性改变或其内在病变,均可导致不适当的冲动发放。此外,原来无自律性的心肌细胞,如心房、心室肌细胞,亦可在病理状态下出现异常自律性,诸如心肌缺血、药物、电解质紊乱、儿茶酚胺增多等均可导致自律性异常增高而形成各种快速性心律失常。

触发活动(triggered activity)是指心房、心室与希氏束-普肯耶组织在动作电位后产生除极活动,被称为后除极(after depolarization)。若后除极的振幅增高并达到阈值,便可引起反复激动,持续的反复激动即构成快速性心律失常。它可见于局部出现儿茶酚胺浓度增高、心肌缺血-再灌注、低血钾、高血钙及洋地黄中毒时。

(二) 冲动传导异常

折返是快速心律失常的最常见发生机制。产生折返的基本条件是传导异常,它包括:①心脏两个或多个部位的传导性与不应期各不相同,相互连接形成一个闭合环;②其中一条通道发生单向传导阻滞;③另一通道传导缓慢,使原先发生阻滞的通道有足够时间恢复兴奋性;④原先阻滞的通道再次激动,从而完成一次折返激动。冲动在环内反复循环,产生持续而快速的心律失常(图3-3-2)。

冲动传导至某处心肌,如适逢生理性不应期,可形成生理性阻滞或干扰现象。传导障碍并非由于生理性不应期所致者,称为病理性传导阻滞。

【心律失常的诊断】

(一) 病史

心律失常的诊断应从详尽采集病史入手。让患者客观描述发生心悸等症状时的感受。病史通常能提供对诊断有用的线索:①心律失常的存在及其类型;②心律失常的诱发因素:烟、酒、咖啡、运动及精神刺激等;③心律失常发作的频繁程度、起止方式;④心律失常对患者造成的影响,产生症状或存在的潜在预后意义;⑤心律失常对药物和非药物方法如体位、呼吸、活动等的反应。

笔记

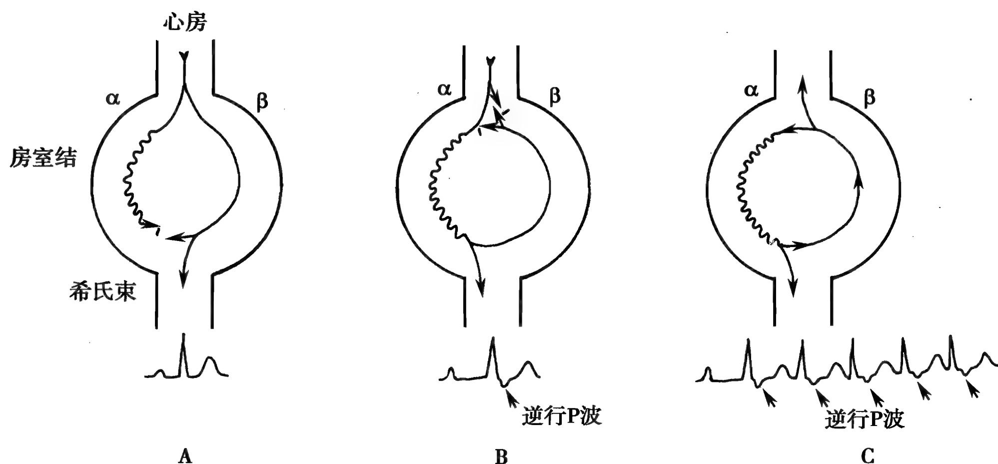


图3-3-2 房室结内折返示意图

图示房室结内 α 与 β 路径，α 路径传导速度慢，不应期短；β 路径传导速度快，不应期长。A. 窦性心律时冲动沿 β 路径前传至心室，PR 间期正常，冲动同时循 α 路径前传，但遭遇不应期未能抵达希氏束；B. 房性期前收缩受阻于 β 路径，由 α 路径缓慢传导至心室，PR 间期延长，由于传导缓慢，β 路径有足够时间恢复兴奋性，冲动经 β 路径逆向传导返回心房，完成单次折返，产生一个心房回波；C. 心房回波再循 α 路径前传，折返持续，引起房室结内折返性心动过速

（二）体格检查

除检查心率与节律外，某些心脏体征有助心律失常的诊断。例如，完全性房室传导阻滞或房室分离时心律规则，因 PR 间期不同，第一心音强度亦随之变化。若心房收缩与房室瓣关闭同时发生，颈静脉可见巨大 a 波（canon wave）。左束支传导阻滞可伴随第二心音反常分裂。

颈动脉窦按摩通过提高迷走神经张力，减慢窦房结冲动发放频率和延长房室结传导时间与不应期，可对某些心律失常的及时终止和诊断提供帮助。其操作方法是：患者取平卧位，尽量伸展颈部，头部转向对侧，轻轻推开胸锁乳突肌，在下颌角处触及颈动脉搏动，先以手指轻触并观察患者反应。如无心率变化，继续以轻柔的按摩手法逐渐增加压力，持续约 5 秒。严禁双侧同时施行。老年患者颈动脉窦按摩偶尔会引起脑梗死，事前应在颈部听诊，如听到颈动脉血管杂音应禁止施行。窦性心动过速对颈动脉窦按摩的反应是心率逐渐减慢，停止按摩后恢复至原来水平。房室结参与的折返性心动过速的反应是可能心动过速突然终止。心房颤动与扑动的反应是心室率减慢，后者心房率与心室率可呈 2～4∶1比例变化，随后恢复原来心室率，但心房颤动与扑动依然存在。

（三）心电图检查

是诊断心律失常最重要的一项无创伤性检查技术。应记录 12 导联心电图，并记录清楚显示 P 波导联的心电图长条以备分析，通常选择 V_1 或Ⅱ导联。系统分析应包括：心房与心室节律是否规则，频率各为若干？PR 间期是否恒定？P 波与 QRS 波形态是否正常？P 波与 QRS 波的相互关系等。

（四）长时间心电图记录

动态心电图（Holter ECG monitoring）检查使用一种小型便携式记录器，连续记录患者 24 小时的心电图，患者日常工作与活动均不受限制。这项检查便于了解心悸与晕厥等症状的发生是否与心律失常有关、明确心律失常或心肌缺血发作与日常活动的关系以及昼夜分布特征、协助评价抗心律失常药物疗效、起搏器或植入型心律转复除颤器的疗效以及是否出现功能障碍。

若患者心律失常间歇发作且不频繁，有时难以用动态心电图检查发现。此时，可应用事件记录器（event recorder）记录发生心律失常及其前后的心电图，通过直接回放或经电话（包括手

笔记

机）或互联网将实时记录的心电图传输至医院。植入式循环心电记录仪（implantable loop records，ILRs）埋植于患者皮下，可自行启动、检测和记录心律失常，其电池寿命达36个月，可用于发作不频繁、原因未明而可能系心律失常所致的晕厥患者。缺点是需要一个小切口手术，费用高昂。

（五）运动试验

患者在运动时出现心悸症状，可作运动试验协助诊断。但应注意，正常人进行运动试验，亦可发生室性期前收缩。运动试验诊断心律失常的敏感性不如动态心电图。

（六）食管心电图

解剖上左心房后壁毗邻食管，因此，插入食管电极导管并置于心房水平时，能记录到清晰的心房电位，并能进行心房快速起搏或程序电刺激。

食管心电图结合电刺激技术对常见室上性心动过速发生机制的判断可提供帮助，如确定是否存在房室结双径路。食管心电图能清晰地识别心房与心室电活动，便于确定房室分离，有助于鉴别室上性心动过速伴有室内差异性传导与室性心动过速。食管快速心房起搏能使预激图形明显化，有助于不典型的预激综合征患者确诊。应用电刺激诱发与终止心动过速，可协助评价抗心律失常药物疗效。食管心房刺激技术亦用于评价窦房结功能，或用来终止不愿/不能应用药物或药物治疗无效的某些类型室上性折返性心动过速（图3-3-3）。

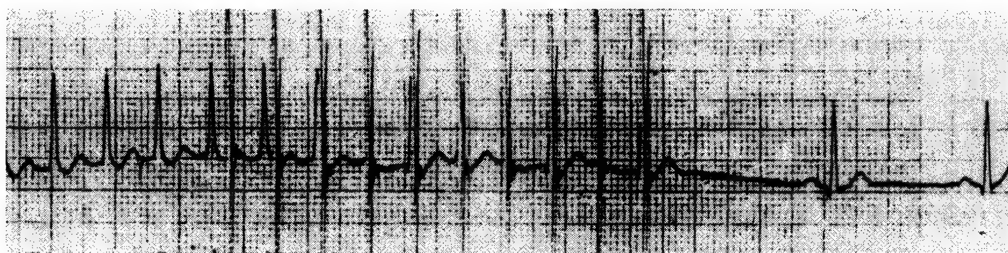


图3-3-3 经食管快速心房起搏终止室上性心动过速
图中室上性心动过速发作、频率187次/分。经食管电极发放心房短阵猝发性起搏（频率为210次/分）后，心动过速终止

（七）心腔内电生理检查

心腔内心电生理检查是将几根多电极导管经静脉和（或）动脉插入，放置在心腔内的不同部位辅以8～12通道以上多导生理仪同步记录各部位电活动，包括右心房、右心室、希氏束、冠状静脉窦（反映左心房、心室电活动）。同时可应用程序电刺激和快速心房或心室起搏，测定心脏不同组织的电生理功能；诱发临床出现过的心动过速；预测和评价不同的治疗措施（如药物、起搏器、植入型心律转复除颤器、导管消融与手术治疗）的疗效。心腔内电生理检查多基于以下三个方面的原因：①诊断性应用：确立心律失常及其类型的诊断，了解心律失常的起源部位与发生机制。②治疗性应用：以电刺激终止心动过速发作或评价某项治疗措施能否防止电刺激诱发的心动过速；植入性电装置能否正确识别与终止电诱发的心动过速；通过电极导管，以不同种类的能量（射频、冷冻、超声等）消融参与心动过速形成的心肌，以达到治愈心动过速的目的。③判断预后：通过电刺激确定患者是否易于诱发室性心动过速、有无发生心脏性猝死的危险。患者进行心电生理检查的主要适应证包括：

1. 窦房结功能测定 当患者出现发作性晕厥症状，临床怀疑病态窦房结综合征，但缺乏典型心电图表现，可进行心电生理检查测定窦房结功能。测定指标包括：

（1）窦房结恢复时间（sinus node recovery time，SNRT）：于高位右心房起搏，频率逐级加速，随后骤然终止起搏。SNRT是从最后一个右房起搏波至第一个恢复的窦性心房波之间的时限。如将此值减去起搏前窦性周期时限，称为校正的窦房结恢复时间（corrected SNRT，CSNRT）。正

笔记

常时，SNRT不应超过2000ms，CSNRT不超过525ms。

（2）窦房传导时间（sinoatrial conduction time，SACT）：通过对心房程序期前刺激模拟具有不完全代偿的期前收缩进行测定和计算。SACT正常值不超过147ms。SNRT与SACT对病态窦房结综合征诊断的敏感性各为50%左右，合用时可达65%，特异性为88%。当上述测定结果异常时，确立诊断的可能性较大。若属正常范围，仍不能排除窦房结功能减低的可能性。

2. 房室与室内传导阻滞　体表心电图往往不能准确判断房室及室内传导阻滞的部位，当需要了解阻滞的确切部位时，可做心电生理检查。

房室传导系统心电生理检查内容包括：测定房室结维持1∶1传导的最高心房起搏频率（正常不小于130次/分）；以程序心房刺激测定房室结与希氏束-普肯耶系统的不应期以及各种传导间期，如PA（反映心房内传导）、AH（反映房室结传导）、HV（反映希氏束-普肯耶系统传导）（图3-3-4）。

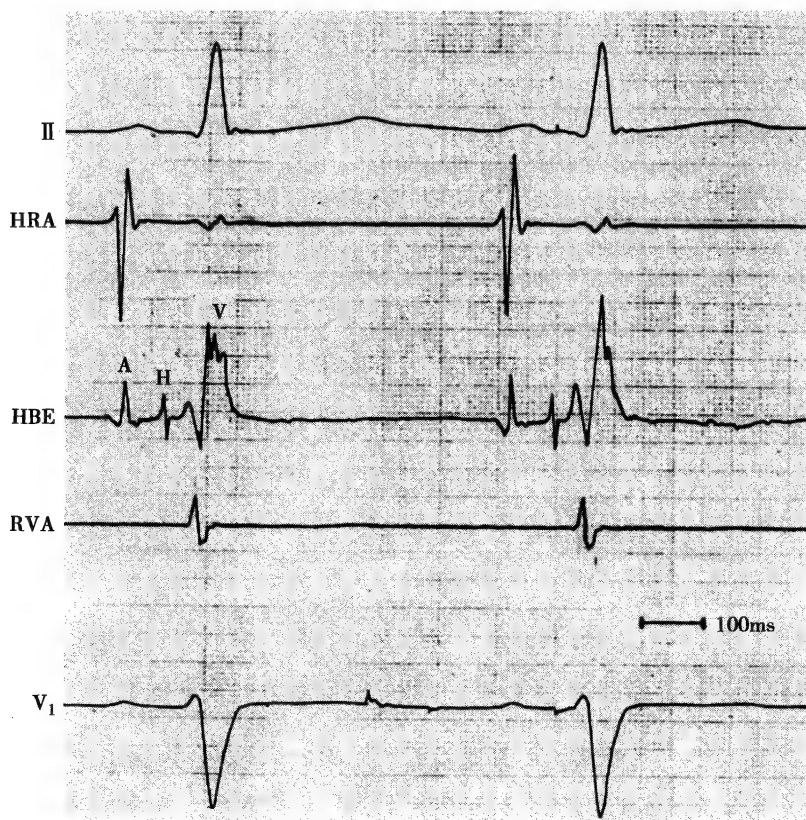


图3-3-4　正常希氏束电图

自上而下分别为体表心电图Ⅱ导联、高位右心房电图（HRA）、希氏束电图（HBE）、右心室尖电图（RVA）以及体表心电图V_1导联同步记录。A、H、V分别代表心房波、希氏束波、心室波。图中PA间期25ms，AH间期70ms，HV间期45ms

室内（希氏束分叉以下）传导阻滞时体表心电图PR间期可正常或延长，但HV间期延长（>55ms）。如HV间期显著延长（>80ms），提示患者发生完全性房室传导阻滞的危险性颇高。HV间期延长对传导障碍诊断的特异性高（约80%），但敏感性低（约66%）。

3. 心动过速　当出现以下几种情况时应进行心电生理检查：①室上性或室性心动过速反复发作伴有明显症状，药物治疗效果欠佳者；②发作不频繁难以作明确的诊断；③鉴别室上性心动过速伴有室内差异性传导抑或室性心动过速有困难者；④进行系列的心电生理-药理学试验以确

笔记

定抗心律失常药物疗效;评价各种非药物治疗方法的效果;⑤心内膜标测确定心动过速的起源部位,并同时进行导管消融治疗。

4. 不明原因晕厥 晕厥的病因包括心脏性与非心脏性两大类。引起晕厥的三种常见的心律失常是:病态窦房结综合征、房室传导阻滞及心动过速。晕厥患者应首先接受详细的病史询问、体格检查、神经系统检查。无创伤性心脏检查包括体表心电图、动态心电图、运动试验与倾斜试验。如上述检查仍未明确晕厥的病因,患者又患有器质性心脏病时,应接受心电生理检查。此项检查可在70%的患者获得有诊断价值的结果,非器质性心脏病患者则仅为12%。

(八)三维心脏电生理标测及导航系统

常规的心腔内电生理标测对于复杂的心律失常,往往因空间定位不确切使得手术时间和X线曝光时间长且手术成功率不高。三维心脏电生理标测及导航系统(三维标测系统)是近年来出现的新的标测技术,能够减少X线曝光时间,提高消融成功率,加深对心律失常机制的理解。

临床上常应用的三维标测系统包括:心脏电解剖标测系统(Carto)、接触标测系统(EnSite NavX)以及非接触标测系统(EnSite Array)。主要功能包括:三维解剖定位、激动顺序标测、电压标测以及碎裂电位标测等,还可以将心脏三维CT、磁共振影像等与系统构建的三维模型进行整合,建立更为直观、准确的心脏解剖构形。临床中三维标测系统可用于不适当窦性心动过速、室上性心动过速、预激综合征、频发房性期前收缩、局灶性或折返性房性心动过速、心房扑动、心房颤动、室性期前收缩、特发性室性心动过速、器质性室性心律失常的导管消融等。

第二节 窦性心律失常

正常窦性心律的冲动起源于窦房结,频率为60~100次/分。心电图显示窦性心律的P波在Ⅰ、Ⅱ、aVF导联直立,aVR倒置;PR间期0.12~0.20s。窦性心律失常是由于窦房结冲动发放频率的异常或窦性冲动向心房的传导受阻所导致的心律失常。根据心电图及临床表现分为窦性心动过速、窦性心动过缓、窦性停搏、窦房传导阻滞以及病态窦房结综合征。

一、窦性心动过速

成人窦性心律的频率超过100次/分为窦性心动过速(sinus tachycardia)(图3-3-5)。窦性心动过速可见于健康人吸烟、饮茶或咖啡、饮酒、体力活动及情绪激动时。某些病理状态,如发热、甲状腺功能亢进、贫血、休克、心肌缺血、充血性心力衰竭以及应用肾上腺素、阿托品等药物亦可引起窦性心动过速。窦性心动过速通常逐渐开始和终止,频率大多在100~150次/分之间,偶有高达200次/分。刺激迷走神经可使其频率逐渐减慢,停止刺激后又加速至原先水平。窦性心动过速的治疗应针对病因和去除诱发因素,如治疗心力衰竭、纠正贫血、控制甲状腺功能亢进等。必要时β受体拮抗剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如地尔硫䓬)可用于减慢心率。

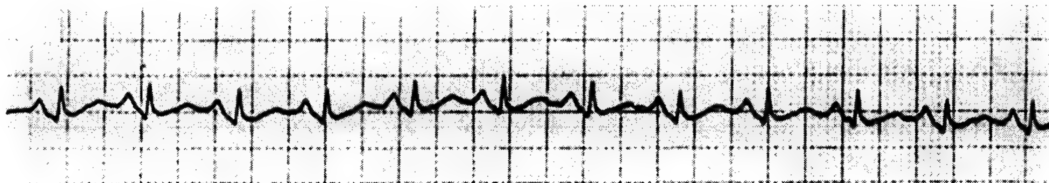


图3-3-5 窦性心动过速

Ⅱ导联的P波正向,PR间期0.14s,心率125次/分

笔记

二、窦性心动过缓

成人窦性心律的频率低于60次/分称为窦性心动过缓(sinus bradycardia)(图3-3-6)。窦性心动过缓常见于健康的青年人、运动员与睡眠状态。其他原因包括颅内疾患、严重缺氧、低温、甲状腺功能减退、阻塞性黄疸以及应用拟胆碱药物、胺碘酮、β受体拮抗剂、非二氢吡啶类的钙通道阻滞剂或洋地黄等药物。窦房结病变和急性下壁心肌梗死亦常发生窦性心动过缓。无症状的窦性心动过缓通常无需治疗。如因心率过慢,出现心排血量不足症状,可应用阿托品或异丙肾上腺素等药物,但长期应用往往效果不确定,易发生严重副作用,故应考虑心脏起搏治疗。

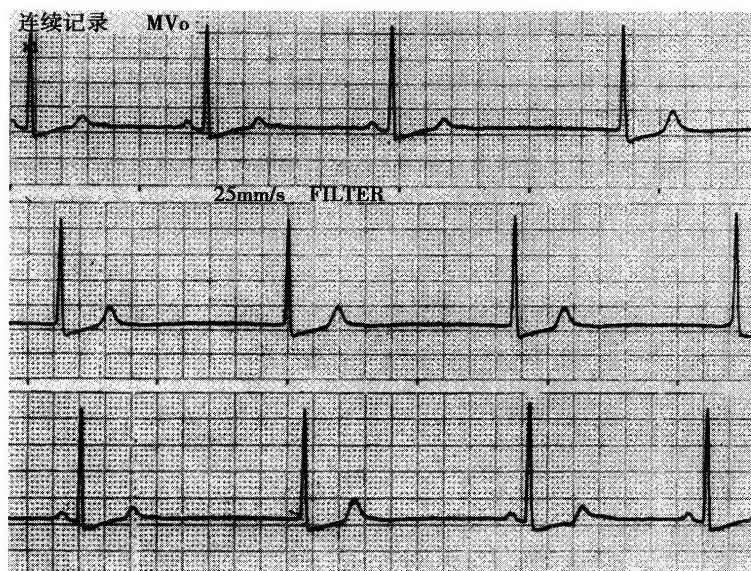


图3-3-6 窦性心动过缓,窦性停搏,房室交界区性逸搏与心律
监护导联连续记录,示窦性心动过缓,频率约43次/分,第3个与第4个P波之间长达9.2s,其间无明确P波(第8个QRS波群内可能埋藏窦性P波),出现房室交界区性逸搏心律,频率35次/分,第4个与第5个P波之间亦有长达3.44s的间歇,其间可见一次房室交界区性逸搏

三、窦性停搏

窦性停搏或窦性静止(sinus pause or sinus arrest)是指窦房结不能产生冲动。心电图表现为在较正常PP间期显著长的间期内无P波发生,或P波与QRS波均不出现,长的PP间期与基本的窦性PP间期无倍数关系(图3-3-6)。长时间的窦性停搏后,下位的潜在起搏点,如房室交界处或心室,可发出单个逸搏或逸搏性心律控制心室。过长时间的窦性停搏(>3秒)且无逸搏发生时,患者可出现黑蒙、短暂意识障碍或晕厥,严重者可发生Adams-Stokes综合征,甚至死亡。窦性停搏多见于窦房结变性与纤维化、急性下壁心肌梗死、脑血管意外等病变以及迷走神经张力增高或颈动脉窦过敏。此外,应用洋地黄类药物、乙酰胆碱等药物亦可引起窦性停搏。治疗可参照病态窦房结综合征。

四、窦房传导阻滞

窦房传导阻滞(sinoatrial block,SAB)简称窦房阻滞,指窦房结冲动传导至心房时发生延缓或阻滞。理论上SAB亦可分为三度。多见于神经张力增高、颈动脉窦过敏、急性下壁心肌梗死、心肌病、洋地黄中毒和高血钾等。

由于体表心电图不能显示窦房结电活动,因而无法确立一度窦房传导阻滞的诊断。三度窦

笔记

房传导阻滞与窦性停搏鉴别困难。二度窦房传导阻滞分为两型：莫氏（Mobitz）Ⅰ型即文氏（Wenckebach）阻滞，表现为PP间期进行性缩短，直至出现一次长PP间期，该长PP间期短于基本PP间期的两倍，此型窦房传导阻滞应与窦性心律不齐鉴别；莫氏Ⅱ型阻滞时，长PP间期为基本PP间期的整倍数。窦房传导阻滞后可出现逸搏心律（图3-3-7，图3-3-8）。窦房传导阻滞的病因及治疗参见病态窦房结综合征。

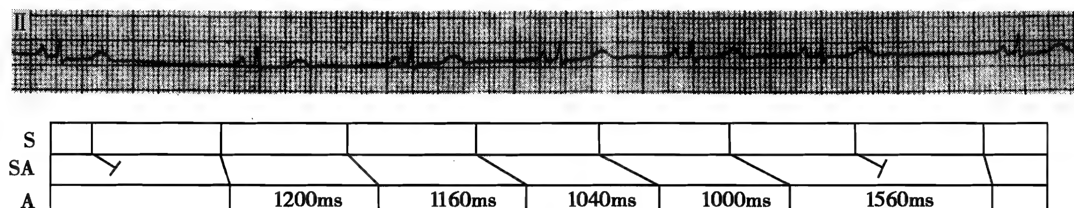


图3-3-7　二度Ⅰ型窦房传导阻滞

PP间期逐渐缩短，直至出现长间隙。最长的PP间期短于其前方之最短的PP间期的2倍。下方阶梯图S窦房结，SA窦房传导，A心房，第7个窦房结冲动下传心房时发生阻滞，形成6∶5窦房传导阻滞

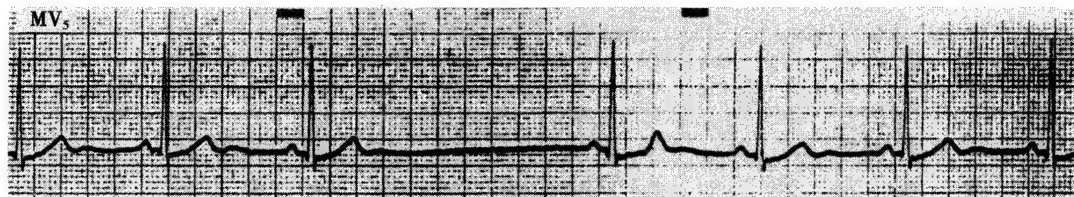


图3-3-8　二度Ⅱ型窦房传导阻滞

监护导联第3个与第4个窦性P波之间出现长间隙（2.24s），大致为基本窦性PP间期（1.10s）的2倍

五、病态窦房结综合征

病态窦房结综合征（sick sinus syndrome，SSS）简称病窦综合征，是由窦房结病变导致功能减退，产生多种心律失常的综合表现。患者可在不同时间出现一种以上的心律失常，常同时合并心房自律性异常，部分患者同时有房室传导功能障碍。

【病因】

众多病变过程，如纤维化与脂肪浸润、硬化与退行性变、淀粉样变性、甲状腺功能减退、某些感染（布氏杆菌病、伤寒）等，均可损害窦房结，导致窦房结起搏与窦房传导功能障碍；窦房结周围神经和心房肌的病变，窦房结动脉供血减少亦是SSS的病因。迷走神经张力增高、某些抗心律失常药物抑制窦房结功能亦可导致窦房结功能障碍，应注意鉴别。

【临床表现】

患者出现与心动过缓有关的心、脑等脏器供血不足的症状，如发作性头晕、黑蒙、乏力等，严重者可发生晕厥。如有心动过速发作，则可出现心悸、心绞痛等症状。

【心电图检查】

心电图主要表现包括：①持续而显著的窦性心动过缓（50次/分以下），且并非由于药物引起；②窦性停搏与窦房传导阻滞；③窦房传导阻滞与房室传导阻滞同时并存；④心动过缓-心动过速综合征（bradycardia-tachycardia syndrome），这是指心动过缓与房性快速性心律失常（心房扑动、心房颤动或房性心动过速）交替发作。

笔记

病窦综合征的其他心电图改变为：①在没有应用抗心律失常药物的情况下，心房颤动的心

室率缓慢，或其发作前后有窦性心动过缓和(或)一度房室传导阻滞；②变时功能不全，表现为运动后心率提高不显著；③房室交界区性逸搏心律等(图3-3-6)。

根据心电图的典型表现，以及临床症状与心电图改变存在明确的相关性，便可确定诊断。为确定症状与心电图改变的关系，可作单次或多次动态心电图或事件记录器检查，如在晕厥等症状发作的同时记录到显著的心动过缓，即可提供有力佐证。

【治疗】

若患者无心动过缓有关的症状，不必治疗，仅定期随诊观察。对于有症状的病窦综合征患者，应接受起搏器治疗(参考本章第八节)。

心动过缓-心动过速综合征患者发作心动过速，单独应用抗心律失常药物治疗可能加重心动过缓。应用起搏治疗后，患者仍有心动过速发作，可同时应用抗心律失常药物。

第三节 房性心律失常

一、房性期前收缩

房性期前收缩(atrial premature beats)是指起源于窦房结以外心房的任何部位的心房激动，是临床上常见的心律失常。

【临床表现】

主要表现为心悸，一些患者有胸闷、乏力症状，自觉有停跳感，有些患者可能无任何症状。多为功能性，正常成人进行24小时心电检测，大约60%有房性期前收缩发生。在各种器质性心脏病如冠心病、肺心病、心肌病等患者中，房性期前收缩的发生率明显增加，并常可引发其他快速性房性心律失常。

【心电图检查】

房性期前收缩的P波提前发生，与窦性P波形态不同。房性期前收缩下传的QRS波形态通常正常，较早发生的房性期前收缩有时亦可出现宽大畸形的QRS波，称为室内差异性传导(图3-3-9)。如发生在舒张早期，适逢房室结尚未脱离前次搏动的不应期，可产生传导中断，无QRS波发生(被称为阻滞的或未下传的房性期前收缩)或缓慢传导(下传的PR间期延长)现象。房性期前收缩常使窦房结提前发生除极，因而包括期前收缩在内前后两个窦性P波的间期短于窦性PP间期的两倍，称为不完全性代偿间歇。少数房性期前收缩发生较晚，或窦房结周围组织的不应期长，窦房结的节律未被扰乱，期前收缩前后PP间期恰为窦性者的两倍，称为完全性代偿间歇。

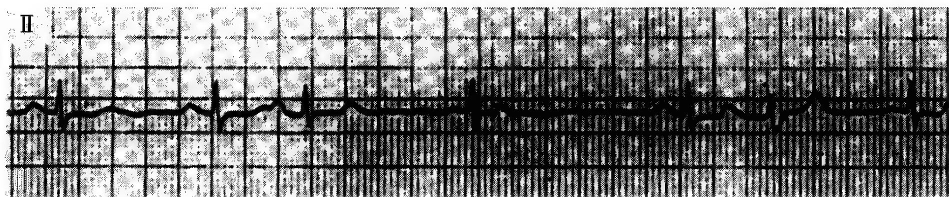


图3-3-9 房性期前收缩

Ⅱ导联第3个P波为房性期前收缩，提早出现且形态与窦性P波不同，PR间期正常(0.19s)，QRS波群正常，其后有不完全性代偿间歇，第7个P波显著提前，PR间期延长(0.28s)，QRS波群形态与窦性搏动不同，为房性期前收缩合并室内差异性传导。第5个P波发生更早，其后无QRS综合波，但有不完全性代偿间歇，为未下传之房性期前收缩。第4、8个P波紧随房性期前收缩之后，与其他窦性P波形态略有变异(心房差异性传导)

笔记

【治疗】

房性期前收缩通常无需治疗。当有明显症状或因房性期前收缩触发室上性心动过速时,应给予治疗。吸烟、饮酒与咖啡均可诱发房性期前收缩,应劝导患者戒除或减量。治疗药物包括普罗帕酮、莫雷西嗪或β受体拮抗剂。

二、房性心动过速

房性心动过速(atrial tachycardia)简称房速,指起源于心房,且无需房室结参与维持的心动过速。发生机制包括自律性增加、折返与触发活动。

【病因】

心肌梗死、慢性肺部疾病、洋地黄中毒、大量饮酒以及各种代谢障碍均可成为致病原因。心外科手术或射频消融术后所导致的手术瘢痕也可以引起房性心动过速。

【临床表现】

可表现为心悸、头晕、胸痛、憋气、乏力等症状,有些患者可能无任何症状。合并器质性心脏病的患者甚至可表现为晕厥、心肌缺血或肺水肿等。症状发作可呈短暂、间歇或持续发生。当房室传导比例发生变动时,听诊心律不恒定,第一心音强度变化。颈静脉见到a波数目超过听诊心搏次数。

【心电图】

心电图表现包括:①心房率通常为150~200次/分;②P波形态与窦性者不同;③常出现二度Ⅰ型或Ⅱ型房室传导阻滞,呈现2:1房室传导者亦属常见,但心动过速不受影响;④P波之间的等电线仍存在(与心房扑动时等电线消失不同);⑤刺激迷走神经不能终止心动过速,仅加重房室传导阻滞;⑥发作开始时心率逐渐加速(图3-3-10)。

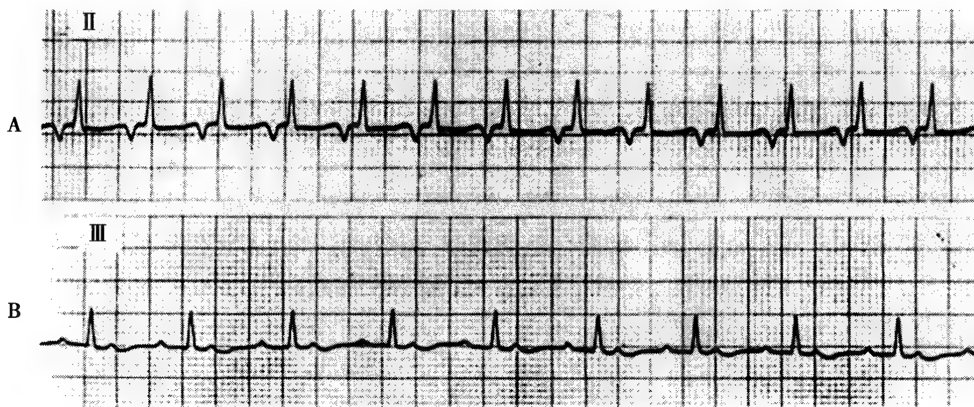


图3-3-10 自律性房性心动过速

A. Ⅱ导联每个QRS波群之前均有倒置的P波(位于心房下部),频率140次/分,PR间期0.12s,QRS波群形态和时限正常;B. 另一患者Ⅲ导联,P波频率为200次/分,P波与QRS波群数目之比为2:1,为阵发性房性心动过速合并2:1房室传导阻滞

多源性房性心动过速(multifocal atrial tachycardia)也称为紊乱性房性心动过速(chaotic atrial tachycardia),是严重肺部疾病常见的心律失常。心电图表现为:①通常有3种或以上形态各异的P波,PR间期各不相同;②心房率100~130次/分;③大多数P波能下传心室,但部分P波因过早发生而受阻,心室率不规则。本型心律失常最终可能发展为心房颤动(图3-3-11)。

【治疗】

房性心动过速的处理主要取决于心室率的快慢及患者的血液动力学情况。如心室率不太快且无严重的血流动力学障碍,不必紧急处理。如心室率达140次/分以上、由洋地黄中毒所致

笔记

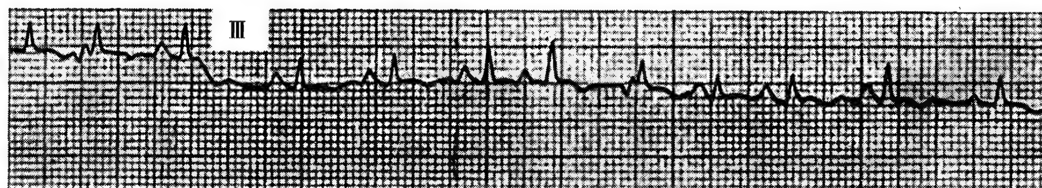


图3-3-11 紊乱性房性心动过速

图示Ⅲ导联有各种形态各异的P波，平均频率128次/分，PP间期、PR间期和RR间期均不一致

或临床上有严重充血性心力衰竭或休克征象，应进行紧急治疗。其处理方法如下。

（一）积极寻找病因，针对病因治疗

如洋地黄引起者，需立即停用洋地黄，并纠正可能伴随的电解质紊乱，特别要警惕低钾血症。必要时可选用利多卡因、β受体拮抗剂。

（二）控制心室率

可选用洋地黄、β受体拮抗剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂以减慢心室率。

（三）转复窦性心律

可加用ⅠA、ⅠC或Ⅲ类抗心律失常药；部分患者药物治疗效果不佳时，亦可考虑射频消融治疗。

三、心房扑动

心房扑动（atrial flutter）简称房扑，是介于房速和心房颤动之间的快速性心律失常。健康者很少见，患者多伴有器质性心脏病。

【病因】

房扑的病因包括风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、心肌病等。此外，肺栓塞，慢性充血性心力衰竭，二、三尖瓣狭窄与反流导致心房扩大，亦可出现房扑。其他病因有甲状腺功能亢进、酒精中毒、心包炎等。部分患者也可无明显病因。

【临床表现】

患者的症状主要与房扑的心室率相关，心室率不快时，患者可无症状；房扑伴有极快的心室率，可诱发心绞痛与充血性心力衰竭。房扑往往有不稳定的倾向，可恢复窦性心律或进展为心房颤动，但亦可持续数月或数年。房扑患者也可产生心房血栓，进而引起体循环栓塞。体格检查可见快速的颈静脉扑动。当房室传导比例发生变动时，第一心音强度亦随之变化。有时能听到心房音。

【心电图检查】

心电图特征为：①心房活动呈现规律的锯齿状扑动波称为F波，扑动波之间的等电线消失，在Ⅱ、Ⅲ、aVF或V_1导联最为明显。典型房扑的频率常为250～300次/分。②心室率规则或不规则，取决于房室传导比例是否恒定。当心房率为300次/分，未经药物治疗时，心室率通常为150次/分（2∶1房室传导）。③QRS波形态正常，当出现室内差异传导、原先有束支传导阻滞或经房室旁路下传时，QRS波增宽、形态异常（图3-3-12）。

【治疗】

（一）药物治疗

减慢心室率的药物包括β受体拮抗剂、钙通道阻滞剂（维拉帕米、地尔硫䓬）或洋地黄制剂（地高辛、毛花苷C）。转复房扑的药物包括ⅠA（如奎尼丁）或ⅠC（如普罗帕酮）类抗心律失常药，如房扑患者合并冠心病、充血性心力衰竭等时，应用ⅠA、ⅠC类药物容易导致严重室性心律失常。此时，应选用胺碘酮。

笔记

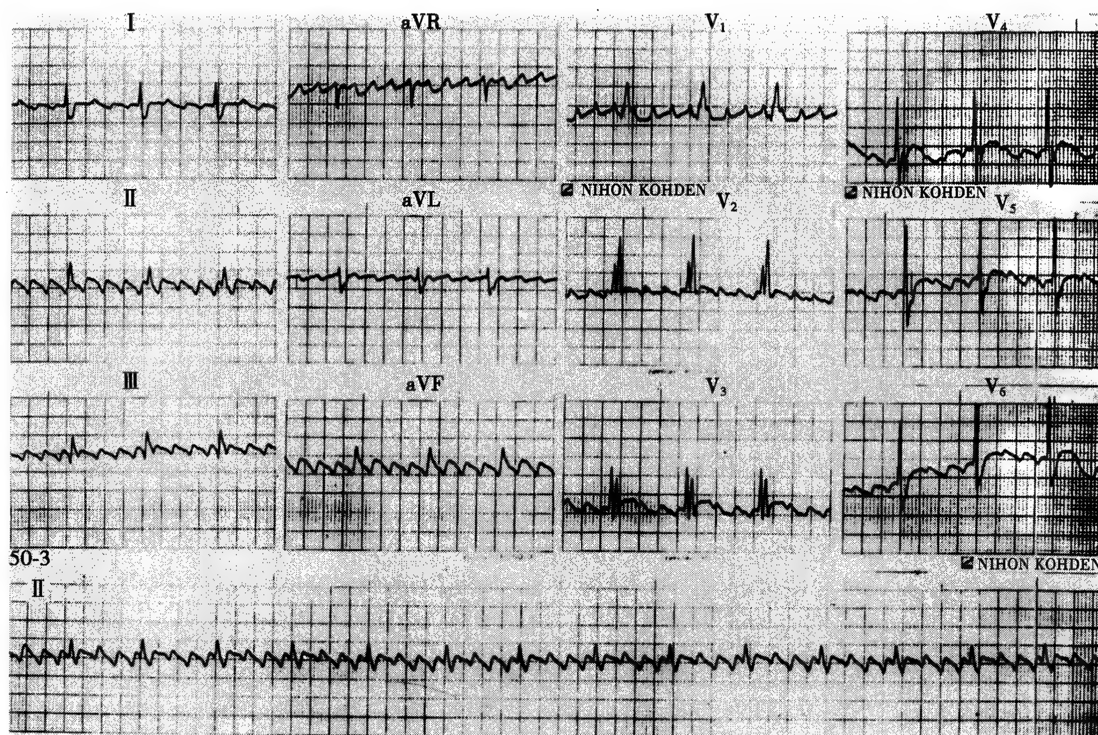


图 3-3-12 心房扑动

图中各导联均可见快速而规则的锯齿状扑动波(F 波),频率 300 次/分。QRS 波群呈完全性右束支阻滞图形,RR 间期规则。房室传导比例为 4∶1

（二）非药物治疗

直流电复律是终止房扑最有效的方法。通常应用很低的电能(低于 50J),便可迅速将房扑转复为窦性心律。食道调搏也是转复房扑的有效方法。射频消融可根治房扑,因房扑的药物疗效有限,对于症状明显或引起血流动力学不稳定的房扑,应选用射频消融治疗。

（三）抗凝治疗

持续性心房扑动的患者发生血栓栓塞的风险明显增高,应给予抗凝治疗。具体抗凝策略同心房颤动。

四、心房颤动

心房颤动(atrial fibrillation,AF)简称房颤,是一种常见的心律失常,是指规则有序的心房电活动丧失,代之以快速无序的颤动波,是严重的心房电活动紊乱。心房无序的颤动即失去了有效的收缩与舒张,心房泵血功能恶化或丧失,加之房室结对快速心房激动的递减传导,引起心室极不规则的反应。因此,心室律(率)紊乱、心功能受损和心房附壁血栓形成是房颤病人的主要病理生理特点。2004 年中国 14 个省份和直辖市自然人群中 29 079 例 30 ~ 85 岁成年人的流行病学调查提示,我国房颤总患病率为 0.77%,在 50 ~ 59 岁人群中仅为 0.5%,在≥80 岁人群中高达 7.5%。

【病因】

房颤的发作呈阵发性或持续性。房颤可见于正常人,可在情绪激动、手术后、运动或大量饮酒时发生。心脏与肺部疾病患者发生急性缺氧、高碳酸血症、代谢或血流动力学紊乱时亦可出现房颤。房颤常发生于原有心血管疾病者,常见于风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、甲状腺功能亢进、缩窄性心包炎、心肌病、感染性心内膜炎以及慢性肺源性心脏病。房颤发生在无心脏病变的中青年,称为孤立性房颤。老年房颤患者中部分是心动过缓-心动过速综合征的心动

笔记

过速期表现。

【分类】

一般将房颤分为首诊房颤(first diagnosed AF,primary AF)、阵发性房颤(paroxysmal AF)、持续性房颤(persistent AF)、长期持续性房颤(long-standing persistent AF)及永久性房颤(permanent AF)(表3-3-1)。

表3-3-1 房颤的临床分类

名称	临床特点
首诊房颤	首次确诊(首次发作或首次发现)
阵发性房颤	持续时间≤7天(常≤48小时),能自行终止
持续性房颤	持续时间>7天,非自限性
长期持续性房颤	持续时间≥1年,患者有转复愿望
永久性房颤	持续时间>1年,不能终止或终止后又复发,无转复愿望

【临床表现】

房颤症状的轻重受心室率快慢的影响。心室率超过150次/分,患者可发生心绞痛与充血性心力衰竭。心室率不快时,患者可无症状。房颤时心房有效收缩消失,心排血量比窦性心律时减少达25%或更多。

房颤并发体循环栓塞的危险性甚大。栓子来自左心房,多在左心耳部,因血流淤滞、心房失去收缩力所致。据统计,非瓣膜性心脏病者合并房颤,发生脑卒中的机会较无房颤者高出5~7倍。二尖瓣狭窄或二尖瓣脱垂合并房颤时,脑栓塞的发生率更高。对于孤立性房颤是否增加脑卒中的发生率,尚无一致见解。

心脏听诊第一心音强度变化不定,心律极不规则。当心室率快时可发生脉搏短绌,原因是许多心室搏动过弱以致未能开启主动脉瓣,或因动脉血压波太小,未能传导至外周动脉。颈静脉搏动a波消失。

一旦房颤患者的心室律变得规则,应考虑以下的可能性:①恢复窦性心律;②转变为房性心动过速;③转变为房扑(固定的房室传导比率);④发生房室交界区性心动过速或室性心动过速。如心室律变为慢而规则(30~60次/分),提示可能出现完全性房室传导阻滞。心电图检查有助于确立诊断。房颤患者并发房室交界区性与室性心动过速或完全性房室传导阻滞,最常见原因为洋地黄中毒。

【心电图检查】

心电图表现包括:①P波消失,代之以小而不规则的基线波动,形态与振幅均变化不定,称为f波;频率约350~600次/分;②心室率极不规则,房颤未接受药物治疗、房室传导正常者,心室率通常在100~160次/分之间,药物(儿茶酚胺类等)、运动、发热、甲状腺功能亢进等均可缩短房室结不应期,使心室率加速;相反,洋地黄延长房室结不应期,减慢心室率;③QRS波形态通常正常,当心室率过快,发生室内差异性传导,QRS波增宽变形(图3-3-13)。

【治疗】

应积极寻找房颤的原发疾病和诱发因素,作出相应处理。

(一)抗凝治疗

房颤患者的栓塞发生率较高。对于合并瓣膜病患者,需应用华法林抗凝。对于非瓣膜病患者,需使用$CHADS_2$评分法对患者进行危险分层。$CHADS_2$评分法是根据患者是否有近期心力衰竭(cardiac failure,1分)、高血压(hypertension,1分)、年龄≥75岁(age,1分)、糖尿病(diabetes,1分)和血栓栓塞病史(stroke [doubled],2分)确定房颤患者的危险分层,$CHADS_2$评分≥2的患者

笔记

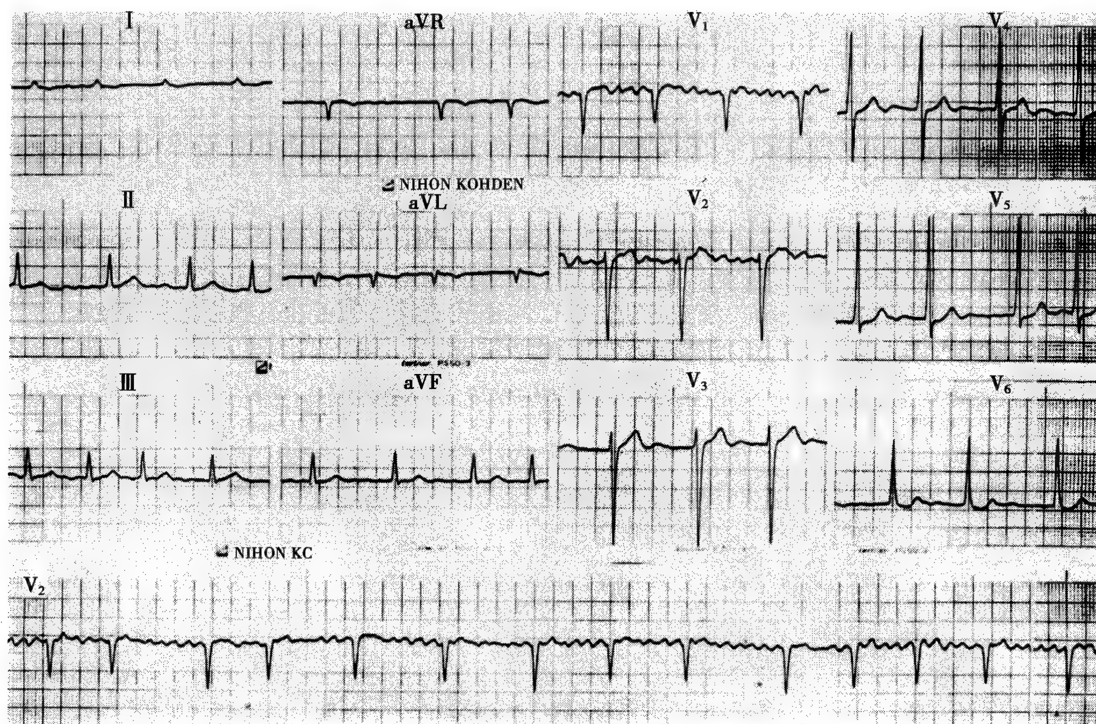


图 3-3-13 心房颤动

图中各导联 P 波消失，代之以一系列快速、大小不等、形态各异的心房颤动波（f 波），频率约 428 次/分。QRS 波群形态和时限正常，RR 间期绝对不规则，频率约 72 次/分

发生血栓栓塞危险性较高，应该接受华法林抗凝治疗。口服华法林，使凝血酶原时间国际标准化比值（INR）维持在 2.0～3.0，能安全而有效预防脑卒中发生。$CHADS_2$ 评分=1 的患者可考虑华法林或阿司匹林（每日 100～300mg）治疗。$CHADS_2$ 评分=0 的患者可不需抗凝治疗。房颤持续不超过 24 小时，复律前无需作抗凝治疗。否则应在复律前接受 3 周华法林治疗，待心律转复后继续治疗 3～4 周。或行食道超声心动图除外心房血栓后再行复律，复律后华法林抗凝 4 周。紧急复律治疗可选用静注肝素或皮下注射低分子肝素抗凝。

（二）转复并维持窦性心律

将房颤转复为窦性心律的方法包括药物转复、电转复及导管消融治疗。ⅠA（奎尼丁、普鲁卡因胺）、ⅠC（普罗帕酮）或Ⅲ类（胺碘酮）抗心律失常药物均可能转复房颤，成功率 60% 左右。奎尼丁可诱发致命性室性心律失常，增加死亡率，目前已很少应用。ⅠC 类药亦可致室性心律失常，严重器质性心脏病患者不宜使用。胺碘酮致心律失常发生率最低，是目前常用的维持窦性心律药物，特别适用于合并器质性心脏病的患者。药物复律无效时，可改用电复律。如患者发作开始时已呈现急性心力衰竭或血压下降明显，宜紧急施行电复律。复律治疗成功与否与房颤持续时间的长短、左心房大小和年龄有关。近年来有关房颤消融的方法，标测定位技术及相关器械的性能均有了较大的进展。房颤消融的适应证有扩大趋势，但成功率仍不理想，复发率也偏高。导管消融仍被列为房颤的二线治疗，不推荐作为首选治疗方法。此外，外科迷宫手术也可用于维持窦性心律，且具有较高的成功率。

（三）控制心室率

近来的研究表明，持续性房颤选择减慢心室率同时注意血栓栓塞的预防，预后与经复律后维持窦性心律者并无显著差别，并且更简便易行，尤其适用于老年患者。控制心室率的药物包括 β 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂或地高辛，但应注意这些药物的禁忌证。对于无器质性心脏病患者来说，目标是控制心室率<110 次/分。对于合并器质性心脏病的房颤患者，则需根据患者的

笔记

具体情况决定目标心率。对于房颤伴快速心室率、药物治疗无效者,可施行房室结阻断消融术,并同时安置心室按需或双腔起搏器。对于心室率较慢的房颤患者,最长 RR 间歇>5s 或症状显著者,可考虑植入起搏器治疗。

第四节　房室交界区性心律失常

一、房室交界区性期前收缩

房室交界区性期前收缩(premature atrioventricular junctional beats)简称交界性期前收缩,冲动起源于房室交界区,可前向和逆向传导,分别产生提前发生的 QRS 波与逆行 P 波。逆行 P 波可位于 QRS 波之前(PR 间期<0. 12 秒)、之中或之后(RP 间期<0. 20 秒)。QRS 波形态正常,当发生室内差异性传导,QRS 波形态可有变化(图 3-3-14)。

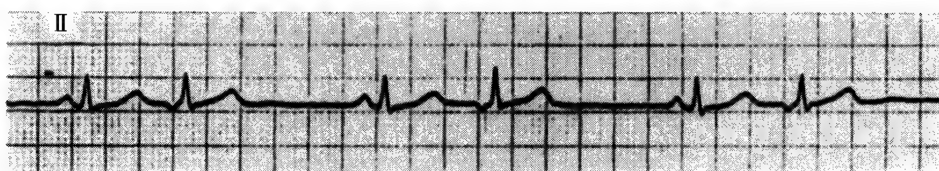


图 3-3-14　房室交界区性期前收缩呈二联律

Ⅱ导联第 2、4、6 个 QRS 波群提前发生,形态正常,其前有逆行 P 波,PR 间期<0. 12s

交界性期前收缩通常无需治疗。

二、房室交界区性逸搏与心律

房室交界区组织在正常情况下不表现出自律性,称为潜在起搏点。下列情况时,潜在起搏点可成为主导起搏点:由于窦房结发放冲动频率减慢,低于上述潜在起搏点的固有频率;由于传导障碍,窦房结冲动不能抵达潜在起搏点部位,潜在起搏点除极产生逸搏。房室交界区性逸搏(AV junctional escape beats)的频率通常为 40 ~ 60 次/分。心电图表现为在长于正常 PP 间期的间歇后出现一个正常的 QRS 波,P 波缺失,或逆行 P 波位于 QRS 波之前或之后,此外,亦可见到未下传至心室的窦性 P 波。

房室交界区性心律(AV junctional rhythm)指房室交界区性逸搏连续发生形成的节律。心电图显示正常下传的 QRS 波,频率为 40 ~ 60 次/分。可有逆行 P 波或存在独立的缓慢的心房活动,从而形成房室分离。此时,心室率超过心房率(图 3-3-6)。房室交界区性逸搏或心律的出现,与迷走神经张力增高、显著的窦性心动过缓或房室传导阻滞有关,并作为防止心室停搏的生理保护机制。

查体时颈静脉搏动可出现大的 a 波,第一心音强度变化不定。一般无需治疗。必要时可起搏治疗。

三、非阵发性房室交界区性心动过速

非阵发性房室交界区性心动过速(nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia)的发生机制与房室交界区组织自律性增高或触发活动有关。最常见的病因为洋地黄中毒,其他为下壁心肌梗死、心肌炎、急性风湿热或心瓣膜手术后,亦偶见于正常人。

心动过速发作起始与终止时心率逐渐变化,有别于阵发性心动过速,故称为“非阵发性”。心率 70 ~ 150 次/分或更快,心律通常规则。QRS 波正常。自主神经系统张力变化可影响心率

笔记

快慢。如心房活动由窦房结或异位心房起搏点控制，可发生房室分离（图 3-3-15）。洋地黄过量引起者，经常合并房室交界区文氏型传导阻滞，使心室律变得不规则。

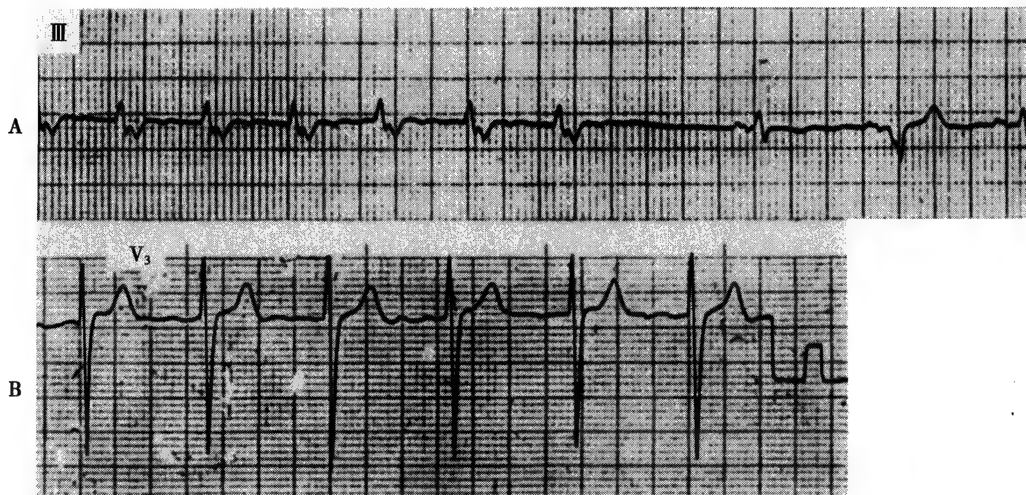


图 3-3-15 非阵发性房室交界区性心动过速

A. Ⅲ导联第 1～7 个 QRS 波群形态、时限正常，频率 120 次/分，RR 间期规则，逆行 P 波紧随每个 QRS 波群之后，RP 间期 0. 10s。心动过速终止后恢复窦性心律。第 9 个宽大畸形的 QRS 波群为舒张晚期室性期前收缩。B. 另一患者 V_3导联，P 波消失，隐约可见心房颤动的 f 波。QRS 波群形态、时限正常，频率 88 次/分，RR 间期规则，为心房颤动合并非阵发性房室交界区性心动过速，此例由洋地黄中毒引起

治疗主要针对基本病因。本型心律失常通常能自行消失，如患者耐受性良好，仅需密切观察和治疗原发疾病。已用洋地黄者应立即停药，亦不应施行电复律。洋地黄中毒引起者，可给予钾盐、利多卡因或 β 受体拮抗剂治疗。其他患者可选用ⅠA、ⅠC 与Ⅲ类（胺碘酮）药物。

四、与房室交界区相关的折返性心动过速

阵发性室上性心动过速（paroxysmal supraventricular tachycardia，PSVT）简称室上速。大多数心电图表现为 QRS 波形态正常、RR 间期规则的快速心律。大部分室上速由折返机制引起，折返可发生在窦房结、房室结与心房，分别称为窦房折返性心动过速、房室结内折返性心动过速与心房折返性心动过速（心房折返性心动过速已在本章第三节叙述）。此外，利用隐匿性房室旁路逆行传导的房室折返性心动过速习惯上亦归属室上速的范畴，但折返回路并不局限于房室交界区。在全部室上速病例中，房室结内折返性心动过速与利用隐匿性房室旁路的房室折返性心动过速约占 90% 以上。

房室结内折返性心动过速（atrioventricular nodal reentrant tachycardia，AVNRT）是最常见的阵发性室上性心动过速类型。

【病因】

患者通常无器质性心脏病表现，不同性别与年龄均可发生。

【临床表现】

心动过速发作突然起始与终止，持续时间长短不一。症状包括心悸、胸闷、焦虑不安、头晕，少见有晕厥、心绞痛、心力衰竭与休克者。症状轻重取决于发作时心室率快速的程度以及持续时间，亦与原发病的严重程度有关。若发作时心室率过快，使心输出量与脑血流量锐减或心动过速猝然终止，窦房结未能及时恢复自律性导致心搏停顿，均可发生晕厥。体检心尖区第一心音强度恒定，心律绝对规则。

笔记

【心电图检查】

心电图表现为：①心率150～250次/分，节律规则；②QRS波形态与时限均正常，但发生室内差异性传导或原有束支传导阻滞时，QRS波形态异常；③P波为逆行性（Ⅱ、Ⅲ、aVF导联倒置），常埋藏于QRS波内或位于其终末部分，P波与QRS波保持固定关系；④起始突然，通常由一个房性期前收缩触发，其下传的PR间期显著延长，随之引起心动过速发作（图3-3-16）。

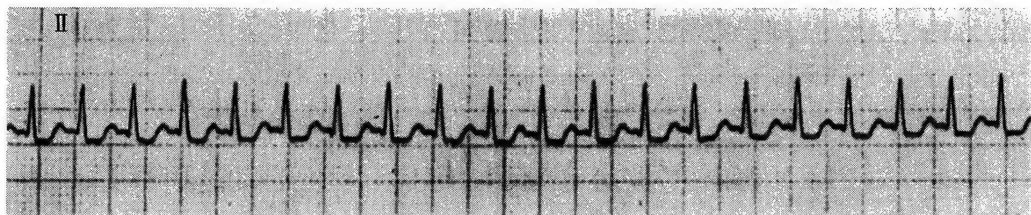


图3-3-16 阵发性室上性心动过速

Ⅱ导联示连续快速、规则的QRS波群，其形态和时限均正常，频率212次/分。未见明确P波，心内电生理检查证实为房室结内折返性心动过速

【心电生理检查】

在大多数患者能证实存在房室结双径路。房室结双径路是指：①β（快）径路传导速度快而不应期长；②α（慢）径路传导速度缓慢而不应期短。正常时窦性冲动沿快径路下传，PR间期正常。最常见的房室结内折返性心动过速类型是通过慢径路下传，快径路逆传。其发生机制如下：当房性期前收缩发生于适当时间，下传时受阻于快径路（因不应期较长），遂经慢径路前向传导至心室，由于传导缓慢，使原先处于不应期的快径路获得足够时间恢复兴奋性，冲动经快径路返回心房，产生单次心房回波，若反复折返，便可形成心动过速。由于整个折返回路局限在房室结内，故称为房室结内折返性心动过速（图3-3-2）。

其他心电生理特征包括：①心房期前刺激能诱发与终止心动过速；②心动过速开始几乎一定伴随着房室结传导延缓（PR或AH间期延长）；③心房与心室不参与形成折返回路；④逆行激动顺序正常，即位于希氏束邻近的电极部位最早记录到经快径路逆传的心房电活动。

【治疗】

（一）急性发作期

应根据患者基础的心脏状况，既往发作的情况以及对心动过速的耐受程度作出适当处理。

如患者心功能与血压正常，可先尝试刺激迷走神经的方法。颈动脉窦按摩（患者取仰卧位，先行右侧，每次5～10秒，切莫双侧同时按摩）、Valsalva动作（深吸气后屏气、再用力作呼气动作）、诱导恶心、将面部浸没于冰水内等方法可使心动过速终止，但停止刺激后，有时又恢复原来心率。初次尝试失败，在应用药物后再次施行仍可望成功。

1. 腺苷与钙通道阻滞剂 首选治疗药物为腺苷，起效迅速，副作用为胸部压迫感、呼吸困难、面部潮红、窦性心动过缓、房室传导阻滞等。由于其半衰期短于6秒，副作用即使发生亦很快消失。如腺苷无效可改静注维拉帕米或地尔硫䓬。上述药物疗效达90%以上。如患者合并心力衰竭、低血压或为宽QRS波心动过速，尚未明确室上性心动过速的诊断时，不应选用钙通道阻滞剂，宜选用腺苷静注。

2. 洋地黄与β受体拮抗剂 静脉注射洋地黄可终止发作。目前洋地黄已较少应用，但对伴有心功能不全患者仍作首选。

β受体拮抗剂也能有效终止心动过速，但应避免用于失代偿的心力衰竭、支气管哮喘患者，并以选用短效β受体拮抗剂如艾司洛尔较为合适。

3. 普罗帕酮 1～2mg/kg静脉注射。

笔记

4. 其他药物 合并低血压者可应用升压药物(如去氧肾上腺素、甲氧明或间羟胺),通过反射性兴奋迷走神经终止心动过速。但老年患者、高血压、急性心肌梗死患者等禁忌。

5. 食管心房调搏术 常能有效中止发作。

6. 直流电复律 当患者出现严重心绞痛、低血压、充血性心力衰竭表现,应立即电复律。急性发作以上治疗无效亦应施行电复律。但应注意,已应用洋地黄者不应接受电复律治疗。

(二) 预防复发

是否需要给予患者长期药物预防,取决于发作频繁程度以及发作的严重性。药物的选择可依据临床经验或心内电生理试验结果。洋地黄、长效钙通道阻滞剂或β受体拮抗剂可供首先选用。

导管消融技术已十分成熟,安全、有效且能根治心动过速,应优先考虑应用。

[附] 利用隐匿性房室旁路的房室折返性心动过速

此类房室折返性心动过速(atrioventricular reentrant tachycardia,AVRT)也是阵发性室上性心动过速的一个较常见的类型。这类患者存在房室旁路(见预激综合征),该旁路仅允许室房逆向传导而不具有房室前传功能,故心电图无预激波形,被称为"隐匿性"旁路。本型心动过速与预激综合征患者常见的房室折返性心动过速(经房室结前向传导,房室旁路逆向传导,称正向房室折返性心动过速)具有相同的心电图特征:QRS 波正常,逆行 P 波位于 QRS 波终结后,落在 ST 段或 T 波的起始部分。本型心动过速发作时心室率可超过 200 次/分,心率过快时可发生晕厥。

治疗方法与房室结内折返性心动过速相同。导管消融成功率高,应优先选择。

五、预激综合征

预激综合征(preexcitation syndrome)又称 Wolf-Parkinson-White 综合征(WPW 综合征),是指心电图呈预激表现,临床上有心动过速发作。心电图的预激是指心房冲动提前激动心室的一部分或全体。发生预激的解剖学基础是,在房室特殊传导组织以外,还存在一些由普通工作心肌组成的肌束。连接心房与心室之间者,称为房室旁路(accessory atrioventricular pathways)或 Kent 束,Kent 束可位于房室环的任何部位。除 Kent 束以外,尚有三种较少见的旁路:房-希氏束、结室纤维、分支室纤维(图 3-3-17)。这些解剖联系构成各自不尽相同的心电图表现。

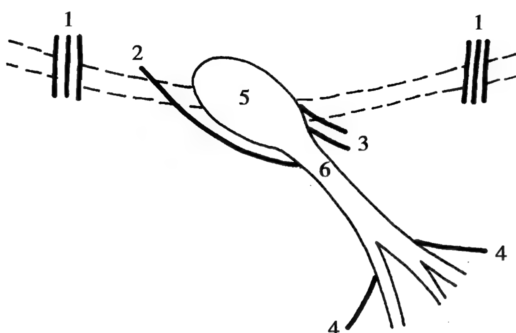


图 3-3-17 房室旁路示意图

1. Kent 束;2. 房-希氏束;3. 结室纤维;4. 分支室纤维;5. 房室结;6. 希氏束

【病因】

据大规模人群统计,预激综合征的发生率平均为 1.5‰。预激综合征患者大多无其他心脏异常征象。可于任何年龄经体检心电图或发作 PSVT 被发现,以男性居多。先天性心血管病如三尖瓣下移畸形、二尖瓣脱垂与心肌病等可并发预激综合征。40% ~65% 的预激综合征患者为无症状者。

【临床表现】

预激综合征本身不引起症状。具有预激心电图表现者,心动过速的发生率为 1.8%,并随年龄增长而增加。其中大约 80% 心动过速发作为房室折返性心动过速,15% ~30% 为心房颤动,5% 为心房扑动。频率过于快速的心动过速(特别是持续发作心房颤动),可恶化为心室颤动或导致充血性心力衰竭、低血压。

【心电图表现】

房室旁路典型预激表现为:①窦性心搏的 PR 间期短于 0.12 秒;②某些导联之 QRS 波超过 0.12 秒,QRS 波起始部分粗钝(称 delta 波),终末部分正常;③ST-T 波呈继发性改变,与 QRS 波

笔记

主波方向相反。根据心前区导联 QRS 波的形态，以往将预激综合征分成两型，A 型胸前导联 QRS 主波均向上，预激发生在左室或右室后底部；B 型在 V_1 导联 QRS 波主波向下，V_5、V_6导联向上，预激发生在右室前侧壁（图 3-3-18）。

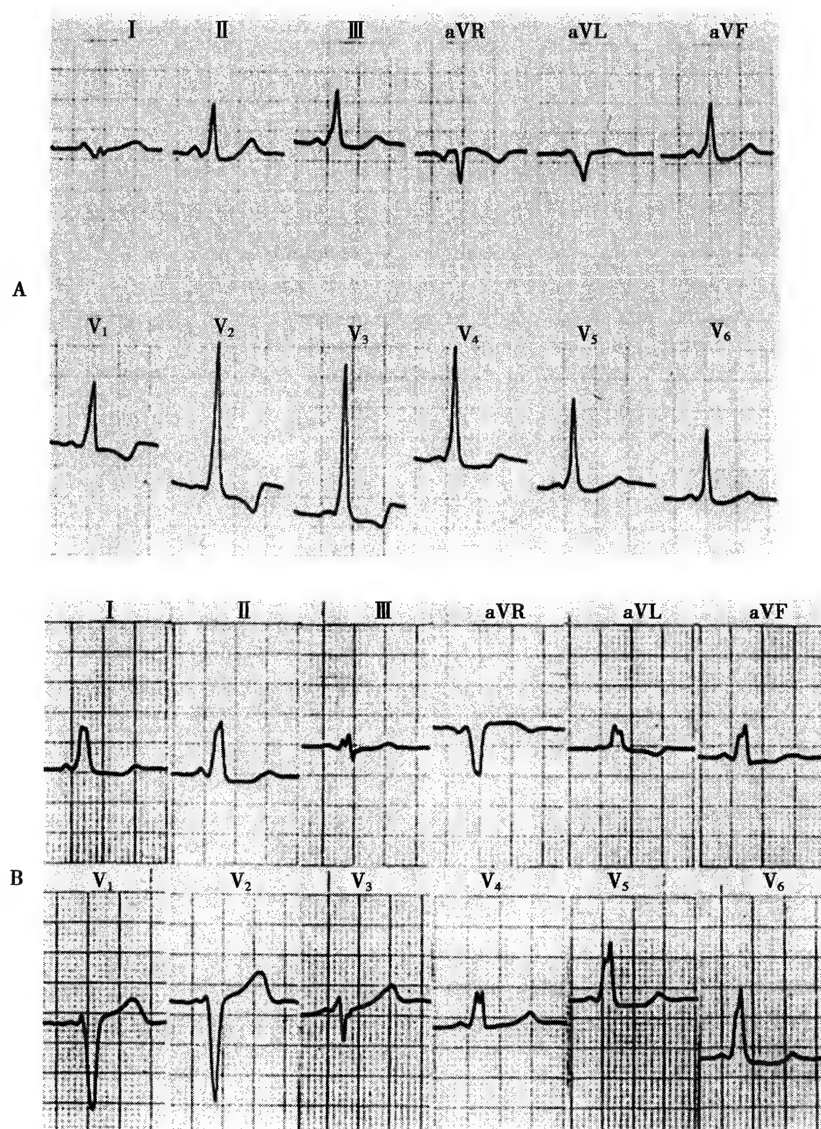


图 3-3-18 预激综合征

A. 窦性心律，PR 间期 0.09s，QRS 时限为 0.12s，起始部明显粗钝（delta 波），V_1 ~ V_6 导联 QRS 波群主波向上，为 A 型预激综合征；B. PR 间期 0.10s，QRS 时限为 0.12s，起始部明显粗钝（delta 波），V_1 导联 QRS 波群主波向下，V_6导联 QRS 波群主波向上，为 B 型预激综合征

预激综合征发作房室折返性心动过速，最常见的类型是通过房室结前向传导，经旁路作逆向传导，称正向房室折返性心动过速。此型心电图表现与利用“隐匿性”房室旁路逆行传导的房室折返性心动过速相同，QRS 波形态与时限正常（图 3-3-19），但可伴有室内差异传导，而出现宽 QRS 波。约 5% 的患者折返路径恰巧相反：经旁路前向传导、房室结逆向传导，产生逆向房室折返性心动过速，发生心动过速时 QRS 波增宽、畸形，此型极易与室性心动过速混淆，应注意鉴别。预激综合征患者亦可发生房颤与房扑，若冲动沿旁路下传，由于其不应期短，会产生极快的心室率，甚至演变为心室颤动（图 3-3-20）。

笔记

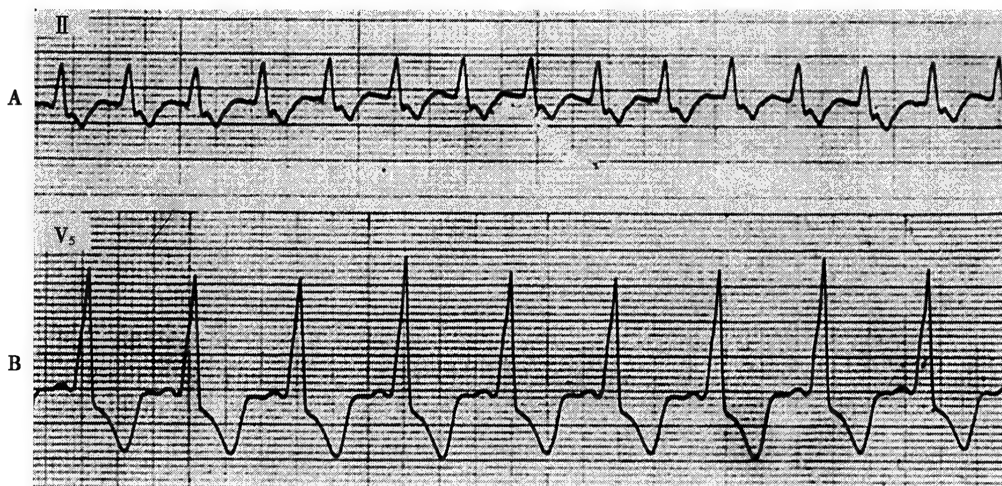


图3-3-19 预激综合征合并房室折返性心动过速

A. Ⅱ导联图中可见一系列快速、规则、形态和时限正常的QRS波群，频率158次/分，逆向P波位于QRS波群之后，RP间期0.12s；B. 同一患者V_5导联，心动过速终止回复窦性心律，PR间期0.10s，QRS波群上升支明显粗钝，并增宽至0.11s，为预激综合征

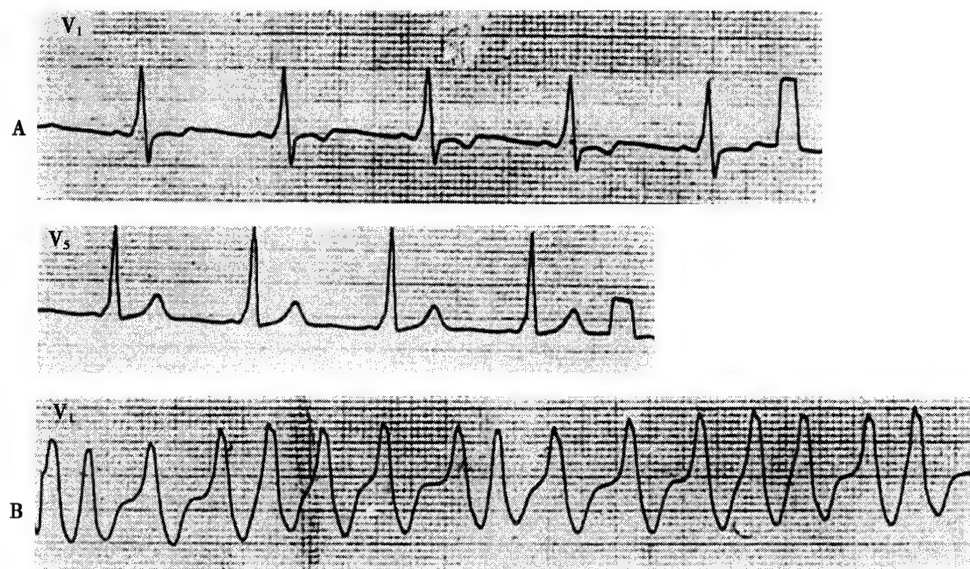


图3-3-20 预激综合征合并心房颤动

A. V_1、V_5导联窦性心律，PR间期0.10s，其起始部可见明显delta波，为预激综合征；B. 同一患者V_1导联，图中P波消失，可见一系列快速、宽大、极不规则的QRS波群，为心房颤动，平均心室率180次/分，最短RR间期200ms

预激综合征患者遇下列情况应接受心电生理检查：①协助确定诊断；②确定旁路位置与数目；③确定旁路在心动过速发作时，直接参与构成折返回路的一部分或仅作为“旁观者”；④了解发作心房颤动或扑动时最高的心室率；⑤对药物、导管消融与外科手术等治疗效果作出评价。

【治疗及预防】

对于无心动过速发作或偶有发作但症状轻微的预激综合征患者的治疗目前仍存在争议。通过危险分层决定是否接受导管消融治疗可能是合适的。危险分层的手段主要包括无创心电学检查，药物激发，运动试验以及有创的经食管或经心腔内电生理检查。

如心动过速发作频繁伴有明显症状，应给予治疗。治疗方法包括药物和导管消融术。

笔记

预激综合征患者发作正向房室折返性心动过速，可参照房室结内折返性心动过速处理。如迷走神经刺激无效，首选药物为腺苷或维拉帕米静脉注射，也可选普罗帕酮。洋地黄缩短旁路不应期使心室率加快，因此不应单独用于曾经发作心房颤动或扑动的患者。

预激综合征患者发作心房扑动与颤动时伴有晕厥或低血压，应立即电复律。治疗药物宜选择延长房室旁路不应期的药物，如普鲁卡因胺或普罗帕酮。应当注意，静脉注射利多卡因与维拉帕米会加速预激综合征合并心房颤动患者的心室率。如房颤的心室率已很快，静脉注射维拉帕米甚至会诱发心室颤动。

经导管消融旁路作为根治预激综合征室上性心动过速发作应列为首选，其适应证是：①心动过速发作频繁者；②心房颤动或扑动经旁路快速前向传导，心室率极快，旁路的前向传导不应期短于250ms者；③药物治疗未能显著减慢心动过速时的心室率者。当尚无条件行消融治疗者，为了有效预防心动过速的复发，可选用β受体拮抗剂或维拉帕米。普罗帕酮或胺碘酮也可预防心动过速复发。

第五节　室性心律失常

一、室性期前收缩

室性期前收缩（premature ventricular beats）是一种最常见的心律失常。是指希氏束分叉以下部位过早发生的，提前使心肌除极的心搏。

【病因】

正常人与各种心脏病患者均可发生室性期前收缩。正常人发生室性期前收缩的机会随年龄的增长而增加。心肌炎、缺血、缺氧、麻醉和手术均可使心肌受到机械、电、化学性刺激而发生室性期前收缩。洋地黄、奎尼丁、三环类抗抑郁药中毒发生严重心律失常之前常先有室性期前收缩出现。电解质紊乱（低钾、低镁等）、精神不安、过量烟、酒、咖啡亦能诱发室性期前收缩。

室性期前收缩常见于高血压、冠心病、心肌病、风湿性心脏病与二尖瓣脱垂患者。

【临床表现】

室性期前收缩常无与之直接相关的症状；每一患者是否有症状或症状的轻重程度与期前收缩的频发程度不直接相关。患者可感到心悸，类似电梯快速升降的失重感或代偿间歇后有力的心脏搏动。

听诊时，室性期前收缩后出现较长的停歇，室性期前收缩之第二心音强度减弱，仅能听到第一心音。桡动脉搏动减弱或消失。颈静脉可见正常或巨大的a波。

【心电图检查】

心电图的特征如下：

1. 提前发生的QRS波，时限通常超过0.12秒、宽大畸形，ST段与T波的方向与QRS主波方向相反。

2. 室性期前收缩与其前面的窦性搏动之间期（称为配对间期）恒定。

3. 室性期前收缩很少能逆传心房，提前激动窦房结，故窦房结冲动发放节律未受干扰，室性期前收缩后出现完全性代偿间歇，即包含室性期前收缩在内前后两个下传的窦性搏动之间期，等于两个窦性RR间期之和。如果室性期前收缩恰巧插入两个窦性搏动之间，不产生室性期前收缩后停顿，称为间位性室性期前收缩。

4. **室性期前收缩的类型**　室性期前收缩可孤立或规律出现。二联律是指每个窦性搏动后跟随一个室性期前收缩；三联律是每两个正常搏动后出现一个室性期前收缩；如此类推。连续发生两个室性期前收缩称成对室性期前收缩。连续三个或以上室性期前收缩称室性心动过速。

笔记

同一导联内，室性期前收缩形态相同者，为单形性室性期前收缩；形态不同者称多形性或多源性室性期前收缩（图 3-3-21）。

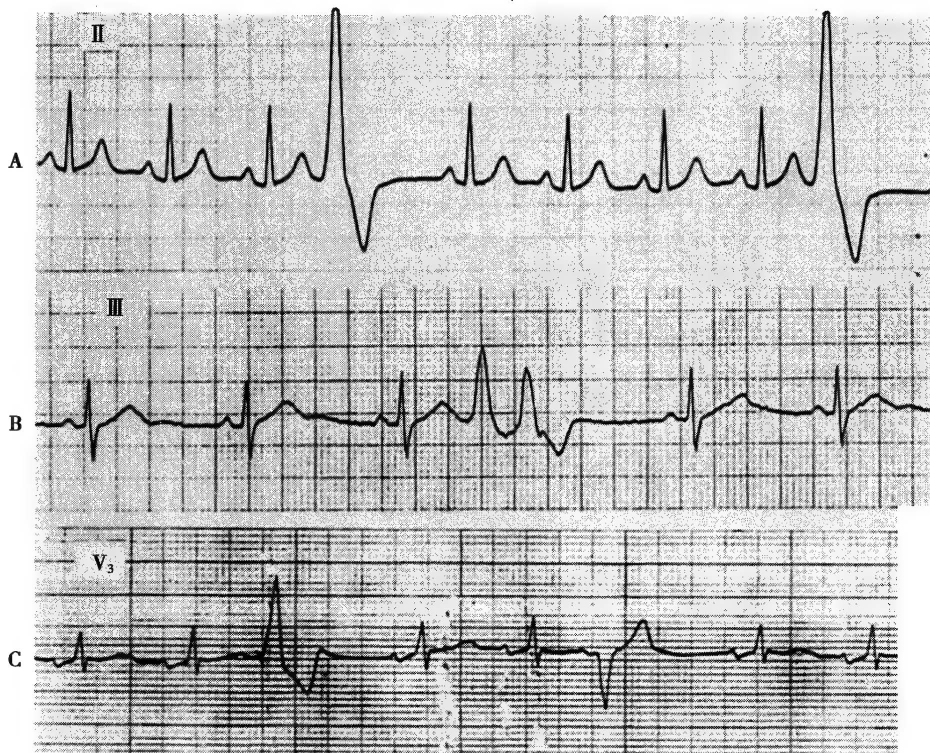


图 3-3-21 室性期前收缩

A. Ⅱ导联第 4、9 个 QRS 波群提前发生，明显增宽畸形，其前无 P 波，其后有完全性代偿间歇；B. Ⅲ导联第 3 个窦性搏动后连续提前发生两个宽大畸形的 QRS 波群，其前无 P 波，第 2 个畸形 QRS 波群的 ST 段可见窦性 P 波；C. V_3 导联第 3、6 个 QRS 波群提出发生，增宽畸形，形态各异，配对间期不等，为多源性室性期前收缩

5. 室性并行心律（ventricular parasystole） 心室的异位起搏点规律地自行发放冲动，并能防止窦房结冲动入侵。其心电图表现为：①异位室性搏动与窦性搏动的配对间期不恒定；②长的两个异位搏动之间距是最短的两个异位搏动间期的整倍数；③当主导心律（如窦性心律）的冲动下传与心室异位起搏点的冲动几乎同时抵达心室，可产生室性融合波，其形态介于以上两种 QRS 波形态之间（图 3-3-22）。

【治疗】

首先应对患者室性期前收缩的类型、症状及其原有心脏病变作全面的了解；然后，根据不同的临床状况决定是否给予治疗，采取何种方法治疗以及确定治疗的终点。

（一）无器质性心脏病

室性期前收缩不会增加此类患者发生心脏性死亡的危险性，如无明显症状，不必使用药物治疗。如患者症状明显，治疗以消除症状为目的。应特别注意对患者作好耐心解释，说明这种情况的良性预后，减轻患者焦虑与不安。避免诱发因素如吸烟、咖啡、应激等。药物宜选用 β 受体拮抗剂、美西律、普罗帕酮、莫雷西嗪等。

二尖瓣脱垂患者发生室性期前收缩，仍遵循上述原则，可首先给予 β 受体拮抗剂。

（二）急性心肌缺血

在急性心肌梗死发病开始的 24 小时内，患者有很高的原发性心室颤动的发生率。过去认为，急性心肌梗死发生室性期前收缩是出现致命性室性心律失常的先兆，特别是在出现以下情

笔记

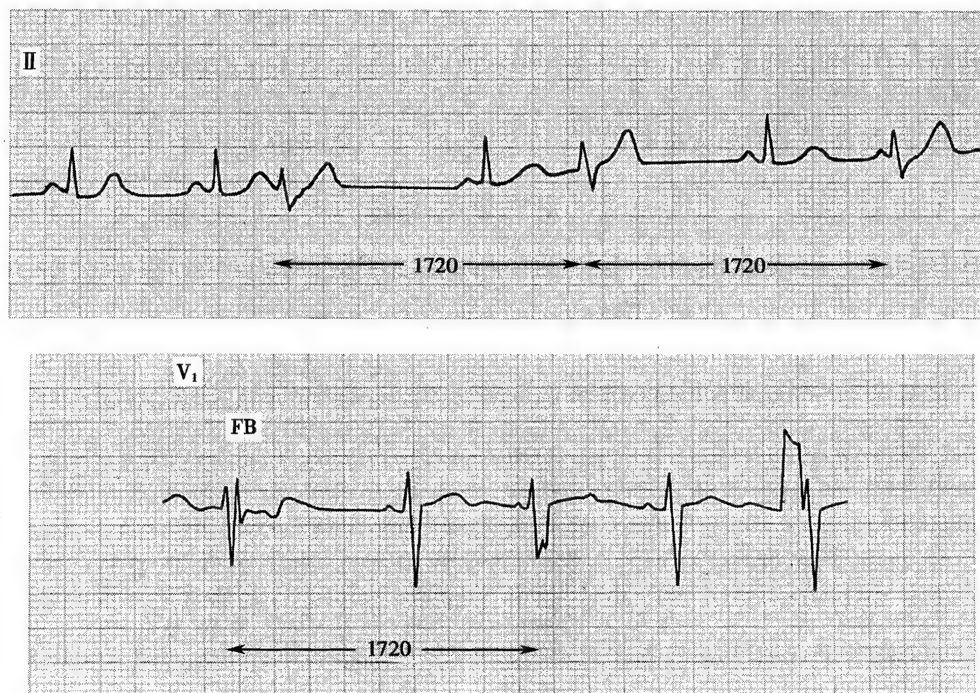


图 3-3-22 室性并行心律

同一患者心电图，Ⅱ导联第3、5、7个搏动，V_1导联第1、3个搏动为并行心律，频率为35次/分。V_1导联第1个搏动为室性融合波(FB)

注意各异位搏动之配对间期明显不恒定，下方测定为异位搏动间期(单位:ms)

况时:频发性室性期前收缩(每分钟超过5次);多源(形)性室性期前收缩;成对或连续出现的室性期前收缩;室性期前收缩落在前一个心搏的T波上(R-on-T)(图3-3-23)。过去曾提出，所有患者均应预防性应用抗心律失常药物，首选药物为静脉注射利多卡因。近年研究发现，原发性心室颤动与室性期前收缩的发生并无必然联系。自从开展冠心病加强监护病房处理急性心肌梗死患者后，尤其近年来成功开展溶栓或直接经皮介入干预，早期开通梗死相关血管的实现，使原发性心室颤动发生率大大下降。目前不主张预防性应用抗心律失常药物。若急性心肌梗死发生窦性心动过速与室性期前收缩，早期应用β受体拮抗剂可能减少心室颤动的危险。

急性肺水肿或严重心力衰竭并发室性期前收缩，治疗应针对改善血流动力学障碍，同时注意有无洋地黄中毒或电解质紊乱(低钾、低镁)。

(三) 慢性心脏病变

心肌梗死后或心肌病患者常伴有室性期前收缩。研究表明，应用ⅠA类抗心律失常药物治

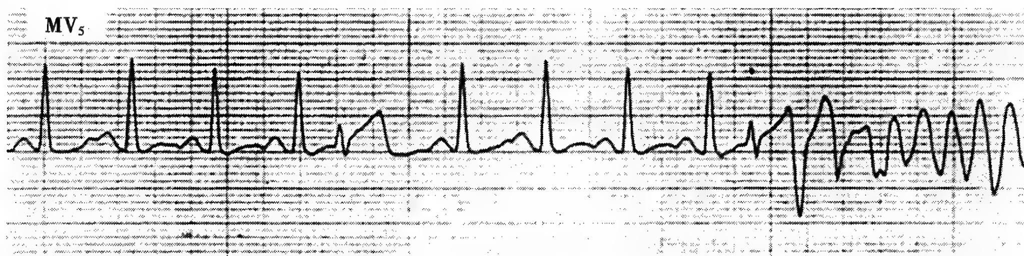


图 3-3-23 R-on-T 现象及多形性室性心动过速

监护导联第5、10个QRS波群为室性期前收缩，配对间期仅0.24s，落在前一窦性搏动的T波上(R-on-T现象)。第2个室性期前收缩引发多形性室性心动过速，QRS波群宽大畸形，形态不一致，频率达375次/分

笔记

疗心肌梗死后室性期前收缩，尽管药物能有效减少室性期前收缩，总死亡率和猝死的风险反而增加。原因是这些抗心律失常药物本身具有致心律失常作用。因此，应当避免应用Ⅰ类药物治疗心肌梗死后室性期前收缩。β受体拮抗剂对室性期前收缩的疗效不显著，但能降低心肌梗死后猝死发生率、再梗死率和总病死率。

二、室性心动过速

室性心动过速（ventricular tachycardia）简称室速，是起源于希氏束分支以下的特殊传导系统或者心室肌的连续3个或3个以上的异位心搏。及时正确的判断和治疗室速具有非常重要的临床意义。

【病因】

室速常发生于各种器质性心脏病患者。最常见为冠心病，特别是曾有心肌梗死的患者，其次是心肌病、心力衰竭、二尖瓣脱垂、心瓣膜病等，其他病因包括代谢障碍、电解质紊乱、长QT综合征等。室速偶可发生在无器质性心脏病者。

【临床表现】

室速的临床症状轻重视发作时心室率、持续时间、基础心脏病变和心功能状况不同而异。非持续性室速（发作时间短于30秒，能自行终止）的患者通常无症状（图3-3-24）。持续性室速（发作时间超过30秒，需药物或电复律始能终止）常伴有明显血流动力学障碍与心肌缺血。临床症状包括低血压、少尿、晕厥、气促、心绞痛等。

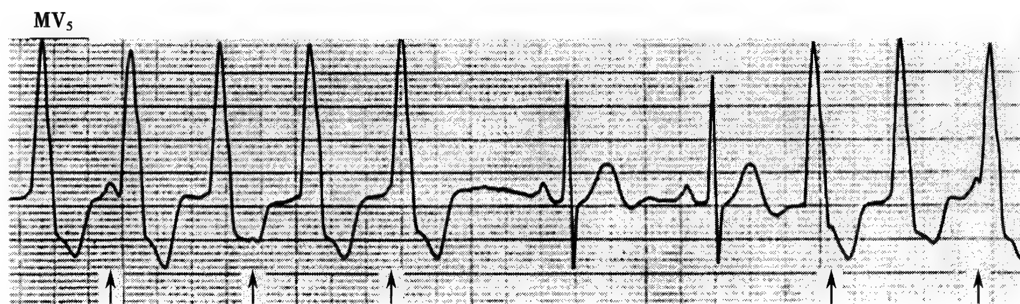


图3-3-24 非持续性室性心动过速

监护导联可见快速、明显增宽畸形的QRS波群，频率118次/分，RR间期轻微不规则，可见房室分离（箭头所指为窦性P波），每次发作的持续时间<30s（此处未显示发作始末）。第6、7个QRS波群为窦性搏动

听诊心律轻度不规则，第一、二心音分裂，收缩期血压可随心搏变化。如发生完全性室房分离，第一心音强度经常变化，颈静脉间歇出现巨大a波。当心室搏动逆传并持续夺获心房，心房与心室几乎同时发生收缩，颈静脉呈现规律而巨大的a波。

【心电图检查】

室速的心电图特征为：①3个或以上的室性期前收缩连续出现；②QRS波形态畸形，时限超过0.12秒，ST-T波方向与QRS波主波方向相反；③心室率通常为100～250次/分，心律规则，但亦可略不规则；④心房独立活动与QRS波无固定关系，形成室房分离，偶尔个别或所有心室激动逆传夺获心房；⑤通常发作突然开始；⑥心室夺获与室性融合波：室速发作时少数室上性冲动可下传心室，产生心室夺获，表现为在P波之后，提前发生一次正常的QRS波。室性融合波的QRS波形态介于窦性与异位心室搏动之间，其意义为部分夺获心室。心室夺获与室性融合波的存在对确立室速诊断提供重要依据（图3-3-25）。按室速发作时QRS波的形态，可将室速区分为单形性室速和多形性室速。QRS波方向呈交替变换者称双向性室速。

笔记

室速与室上性心动过速伴有室内差异性传导的心电图表现十分相似，两者的临床意义与处

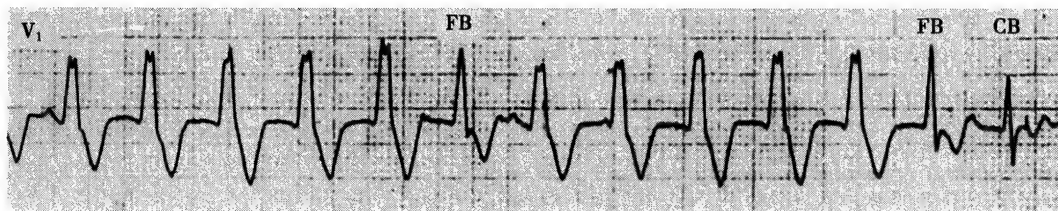


图3-3-25 室性心动过速

V_1 导联图中可见一系列快速、增宽畸形的心室波群，时限0.12s，频率136次/分，RR间期略不规则，其间有独立的窦性P波活动。第13个QRS波群形态和时限正常，略为提前发生，其前有窦性P波，PR间期0.22s，为心室夺获(CB)。第6、12个QRS波群为室性融合波(FB)

理截然不同，因此应注意鉴别。

下列心电图表现支持室上性心动过速伴有室内差异性传导的诊断：①每次心动过速均由期前发生的P波开始；②P波与QRS波相关，通常呈1:1房室比例；③刺激迷走神经可减慢或终止心动过速。此外，心动过速在未应用药物治疗前，QRS时限超过0.20秒、宽窄不一，心律明显不规则，心率超过200次/分，应怀疑为预激综合征合并心房颤动。

下列心电图表现提示为室速：①室性融合波；②心室夺获；③室房分离；④全部心前区导联QRS波主波方向呈同向性，即全部向上或向下。

【心电生理检查】

心电生理检查对确立室速的诊断有重要价值。若能在心动过速发作时记录到希氏束波(H)，通过分析希氏束波开始至心室波(V)开始的间期(HV间期)，有助于室上速与室速的鉴别。室上速的HV间期应大于或等于窦性心律时的HV间期，室速的HV间期小于窦性HV间期或为负值(因心室冲动通过希氏束-普肯耶系统逆传)。由于导管位置不当或希氏束波被心室波掩盖，则无法测定HV间期。心动过速发作期间，施行心房超速起搏，如果随着刺激频率的增加，QRS波的频率相应增加，且形态变为正常，说明原有的心动过速为室速。

应用程序电刺激技术，大约95%的持续性单形性室速患者在发作间歇期能诱发出与临床相同的室速。程序电刺激或快速起搏可终止75%的持续性单形性室速发作，其余25%的室速发作则需直流电转复。由于电刺激技术能复制与终止持续性单形性室速，可用作射频消融治疗时标测和评价效果。

【处理】

首先应决定哪些患者应给予治疗。目前除了β受体拮抗剂、胺碘酮以外，尚未能证实其他抗心律失常药物能降低心脏性猝死的发生率。况且，抗心律失常药物本身亦会导致或加重原有的心律失常。目前对于室速的治疗，一般遵循的原则是：有器质性心脏病或有明确诱因应首先给以针对性治疗；无器质性心脏病患者发生非持续性短暂室速，如无症状或血流动力学影响，处理的原则与室性期前收缩相同；持续性室速发作，无论有无器质性心脏病，应给予治疗。

(一) 终止室速发作

室速患者如无显著的血流动力学障碍，首先给予静脉注射利多卡因或普鲁卡因胺，同时静脉持续滴注。静脉注射普罗帕酮亦十分有效，但不宜用于心肌梗死或心力衰竭的患者，其他药物治疗无效时，可选用胺碘酮静脉注射或改用直流电复律。如患者已发生低血压、休克、心绞痛、充血性心力衰竭或脑血流灌注不足等症状，应迅速施行电复律。洋地黄中毒引起的室速，不宜用电复律，应给予药物治疗。

持续性室速患者，如病情稳定，可经静脉插入电极导管至右室，应用超速起搏终止心动过速，但应注意有时会使心率加快，室速恶化转变为心室扑动或颤动。

(二) 预防复发

应努力寻找和治疗诱发及使室速持续的可逆性病变，如缺血、低血压及低血钾等。治疗充

笔记

血性心力衰竭有助于减少室速发作。窦性心动过缓或房室传导阻滞时,心室率过于缓慢,亦有利于室性心律失常的发生,可给予阿托品治疗或应用人工心脏起搏。

β受体拮抗剂能降低心肌梗死后猝死发生率,其作用可能主要通过降低交感神经活性与改善心肌缺血实现。荟萃分析结果表明,胺碘酮显著减少心肌梗死后或充血性心力衰竭患者的心律失常或猝死的发生率。药物长期治疗应密切注意各种毒副反应。维拉帕米对大多数室速的预防无效,但可应用于"维拉帕米敏感性室速"患者,此类患者通常无器质性心脏病基础,QRS波呈右束支传导阻滞伴有电轴左偏。单一药物治疗无效时,可联合应用作用机制不同的药物,各自使用量均可减少。不应使用单一药物大剂量治疗,以免增加药物的不良反应。

抗心律失常药物亦可与埋藏式心室起搏装置合用,治疗复发性室速。植入型心律转复除颤器、外科手术亦已成功应用于选择性病例。对于无器质性心脏病的特发性、单源性室速,导管射频消融根除发作疗效甚佳。

【特殊类型的室性心动过速】

(一)加速性心室自主节律(accelerated idioventricular rhythm)

亦称缓慢型室速,其发生机制与自律性增加有关。心电图通常表现为连续发生3~10个起源于心室的QRS波,心率常为60~110次/分(图3-3-26)。心动过速的开始与终止呈渐进性,跟随于一个室性期前收缩之后,或当心室起搏点加速至超过窦性频率时发生。由于心室与窦房结两个起搏点轮流控制心室节律,融合波常出现于心律失常的开始与终止时,心室夺获亦很常见。

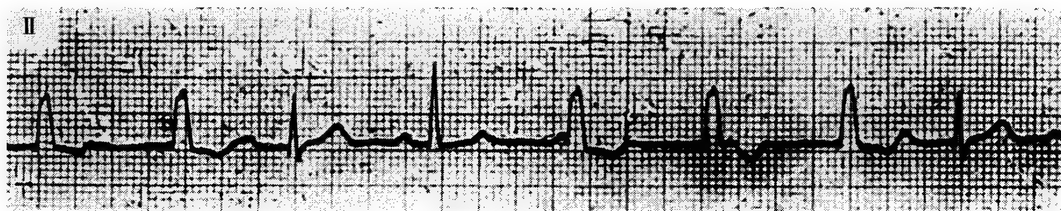


图3-3-26 加速性心室自主节律

Ⅱ导联窦性心律71次/分。第5、6、7QRS波群明显畸形增宽(0.11s),频率为81次/分,为短阵加速性心室自主节律。第1、2个QRS波群为另一次发作。第4个QRS波群为室性融合波

本型室速常发生于心脏病患者,特别是急性心肌梗死再灌注期间、心脏手术、心肌病、风湿热与洋地黄中毒。发作短暂或间歇。患者一般无症状,亦不影响预后。通常无需抗心律失常治疗。

(二)尖端扭转型室速

尖端扭转(torsades de pointes)是多形性室速的一个特殊类型,因发作时QRS波的振幅与波峰呈周期性改变,宛如围绕等电位线连续扭转得名。频率200~250次/分。其他特征包括,QT间期通常超过0.5秒,U波显著。当室性期前收缩发生在舒张晚期、落在前面T波的终末部可诱发室速。此外,在长-短周期序列之后亦易引发尖端扭转型室速(图3-3-27)。尖端扭转型室速亦可进展为心室颤动和猝死。临床上,无QT间期延长的多形性室速亦有类似尖端扭转的形态变化,但并非真的尖端扭转,两者的治疗原则完全不同。

本型室速的病因可分为先天性和获得性。先天性的包括多种编码钠、钾离子通道的基因突变。获得性的包括药源性(ⅠA类或Ⅲ类抗心律失常药物、三环类抗抑郁药、大环内酯类抗生素、吩噻嗪类抗组胺药、抗肿瘤药物他莫昔芬、镇痛药美沙酮、乌头碱等),心源性(心动过缓伴长间歇),神经源性(颅内病变)以及代谢性(电解质紊乱,如低钾血症、低镁血症)等。

应努力寻找和去除导致QT间期延长的获得性的病因,停用明确或可能诱发尖端扭转型室速的药物。治疗上首先给予静脉注射镁盐。ⅠA类或Ⅲ类药物可使QT间期更加延长,故不宜应用。利多卡因、美西律或苯妥英钠等常无效。对心动过缓和明显长间歇依赖者可考虑心房或心室临时起搏,在等待临时起搏时,可以短时使用提高心率的药物,如阿托品、异丙肾上腺素。先天性长QT

笔记

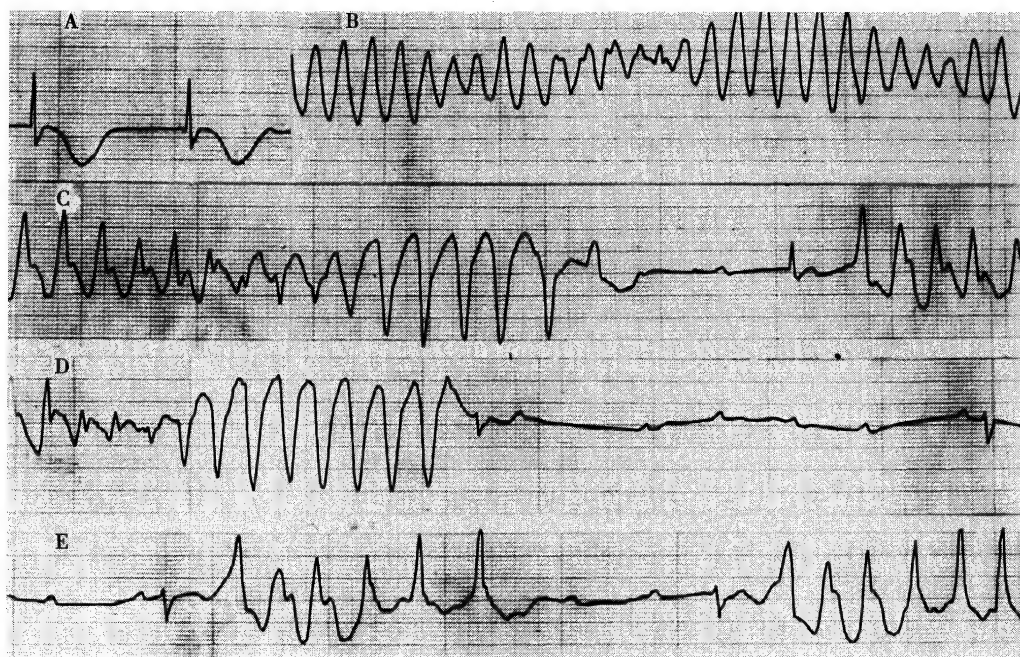


图 3-3-27　尖端扭转型室性心动过速

患者有低血钾(2.6mmol/L)和由于完全性房室传导阻滞引起的心动过缓。A. 基本搏动的 QT 间期延长(0.76s),频率 45 次/分;B. 室性心动过速发作时,QRS 波群的外形和振幅呈连续的和进行性改变;C. QRS 波群的波峰连续在等电基线的一侧出现,然后在另一侧,呈典型的扭转状;D. 心动过速终止伴有一段时间(4.44s)的心室停顿;E. 室性期前收缩发生在舒张晚期,诱发连续的室性心动过速发作

间期综合征治疗应选用 β 受体拮抗剂。对于基础心室率明显缓慢者,可起搏治疗,联合应用 β 受体拮抗剂。药物治疗无效者,可考虑左颈胸交感神经切断术,或置入心律转复除颤器。对于 QRS 波酷似尖端扭转,但 QT 间期正常的多形性室速,可按单形性室速处理,给予抗心律失常药物治疗。

三、心室扑动与心室颤动

心室扑动与颤动(ventricular flutter and ventricular fibrillation)常见于缺血性心脏病。此外,抗心律失常药物,特别是引起 QT 间期延长与尖端扭转的药物,严重缺氧、缺血、预激综合征合并

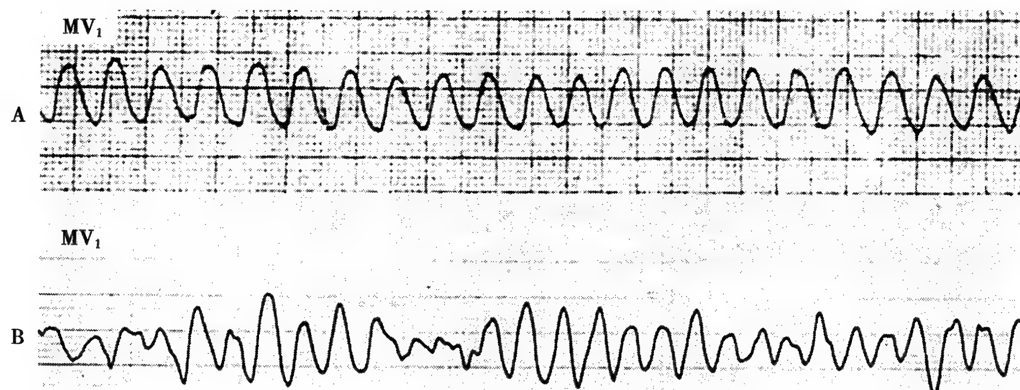


图 3-3-28　心室扑动与心室颤动

A. 监护导联呈连续的波动、形态似正弦波,频率 230 次/分,无法分辨 QRS 波群、ST 段及 T 波,为心室扑动;B. 监护导联呈形态、振幅各异的不规则波动,频率约为 310 次/分,QRS-T 波群消失,为心室颤动

笔记

房颤与极快的心室率、电击伤等亦可引起。心室扑动与颤动为致命性心律失常。

心室扑动呈正弦图形,波幅大而规则,频率150～300次/分(通常在200次/分以上),有时难与室速鉴别。心室颤动的波形、振幅与频率均极不规则,无法辨认QRS波、ST段与T波。急性心肌梗死的原发性心室颤动,可由于舒张早期的室性期前收缩落在T波上触发室速,然后演变为心室颤动(图3-3-28)。

临床症状包括意识丧失、抽搐、呼吸停顿甚至死亡、听诊心音消失、脉搏触不到、血压亦无法测到。

伴随急性心肌梗死发生而不伴有泵衰竭或心源性休克的原发性心室颤动,预后较佳,抢救存活率较高,复发率很低。相反,非伴随急性心肌梗死的心室颤动,一年内复发率高达20%～30%。

心室扑动与颤动的治疗参阅本篇第十一章“心脏骤停与心脏性猝死”。

第六节　心脏传导阻滞

冲动在心脏传导系统的任何部位的传导均可发生减慢或阻滞。如发生在窦房结与心房之间,称窦房传导阻滞。在心房与心室之间,称房室传导阻滞。位于心房内,称房内阻滞。位于心室内,称为室内阻滞。

按照传导阻滞的严重程度,通常可将其分为三度。一度传导阻滞的传导时间延长,全部冲动仍能传导。二度传导阻滞分为两型:莫氏(Mobitz)Ⅰ型和Ⅱ型。Ⅰ型阻滞表现为传导时间进行性延长,直至一次冲动不能传导;Ⅱ型阻滞表现为间歇出现的传导阻滞。三度又称完全性传导阻滞,此时全部冲动不能被传导。

窦房阻滞已在本章第二节内叙述。

一、房室传导阻滞

房室传导阻滞(atrioventricular block)又称房室阻滞,是指房室交界区脱离了生理不应期后,心房冲动传导延迟或不能传导至心室。房室阻滞可以发生在房室结、希氏束以及束支等不同的部位。

【病因】

正常人或运动员可发生文氏型房室阻滞(莫氏Ⅰ型),与迷走神经张力增高有关,常发生于夜间。其他导致房室阻滞的病变有:急性心肌梗死、冠状动脉痉挛、病毒性心肌炎、心内膜炎、心肌病、急性风湿热、钙化性主动脉瓣狭窄、心脏肿瘤(特别是心包间皮瘤)、先天性心血管病、原发性高血压、心脏手术、电解质紊乱、药物中毒、Lyme病(螺旋体感染、可致心肌炎)、Chagas病(原虫感染、可致心肌炎)、黏液性水肿等。Lev病(心脏纤维支架的钙化与硬化)与Lenegre病(传导系统本身的原发性硬化变性疾病)可能是成人孤立性慢性心脏传导阻滞最常见的病因。

【临床表现】

一度房室阻滞患者通常无症状。二度房室阻滞可引起心搏脱漏,可有心悸症状,也可无症状。三度房室阻滞的症状取决于心室率的快慢与伴随病变,症状包括疲倦、乏力、头晕、晕厥、心绞痛、心力衰竭。如合并室性心律失常,患者可感到心悸不适。当一、二度房室阻滞突然进展为完全性房室阻滞,因心室率过慢导致脑缺血,患者可出现暂时性意识丧失,甚至抽搐,称为Adams-Strokes综合征,严重者可致猝死。

一度房室阻滞听诊时,因PR间期延长,第一心音强度减弱。二度Ⅰ型房室阻滞的第一心音强度逐渐减弱并有心搏脱漏。二度Ⅱ型房室阻滞亦有间歇性心搏脱漏,但第一心音强度恒定。三度房室阻滞的第一心音强度经常变化,第二心音可呈正常或反常分裂,间或听到响亮亢进的第一心音。凡遇心房与心室收缩同时发生,颈静脉出现巨大的a波(大炮波)。

【心电图表现】

(一)一度房室阻滞

每个心房冲动都能传导至心室,但PR间期超过0.20秒(图3-3-29)。房室传导束的任何部位发生传导缓慢,均可导致PR间期延长。如QRS波形态与时限均正常,房室传导延缓部位几乎

笔记

都在房室结，极少数在希氏束本身；QRS 波呈现束支传导阻滞图形者，传导延缓可能位于房室结和(或)希氏束-普肯耶系统。希氏束电图记录可协助确定部位。如传导延缓发生在房室结，AH 间期延长；位于希氏束-普肯耶系统，HV 间期延长。传导延缓亦可能同时在两处发生。偶尔房内传导延缓亦可发生 PR 间期延长。

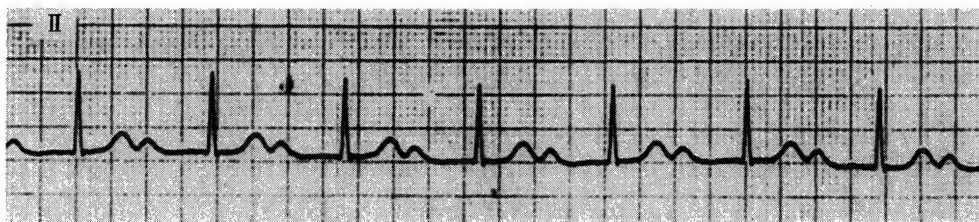


图 3-3-29 一度房室传导阻滞
Ⅱ导联每个 P 波后均跟随 QRS 波群，PR 间期为 0.39s

(二) 二度房室阻滞

通常将二度房室阻滞分为Ⅰ型和Ⅱ型(图 3-3-30)。Ⅰ型又称文氏阻滞(Wenchebach block)。

1. 二度Ⅰ型房室传导阻滞 这是最常见的二度房室阻滞类型，表现为：①PR 间期进行性延长、直至一个 P 波受阻不能下传心室；②相邻 RR 间期进行性缩短，直至一个 P 波不能下传心室；③包含受阻 P 波在内的 RR 间期小于正常窦性 PP 间期的两倍。最常见的房室传导比例为 3∶2 和 5∶4。在大多数情况下，阻滞位于房室结，QRS 波正常，极少数可位于希氏束下部，QRS 波呈束支传导阻滞图形。二度Ⅰ型房室阻滞很少发展为三度房室阻滞。

2. 二度Ⅱ型房室传导阻滞 心房冲动传导突然阻滞，但 PR 间期恒定不变。下传搏动的 PR 间期大多正常。当 QRS 波增宽，形态异常时，阻滞位于希氏束-普肯耶系统；若 QRS 波正常，阻滞可能位于房室结内。

2∶1房室阻滞可能属Ⅰ型或Ⅱ型房室阻滞。QRS 波正常者，可能为Ⅰ型；若同时记录到 3∶2 阻滞，第二个心动周期之 PR 间期延长者，便可确诊为Ⅰ型阻滞。当 QRS 波呈束支传导阻滞图形，需作心电生理检查，始能确定阻滞部位。

(三) 三度(完全性)房室阻滞

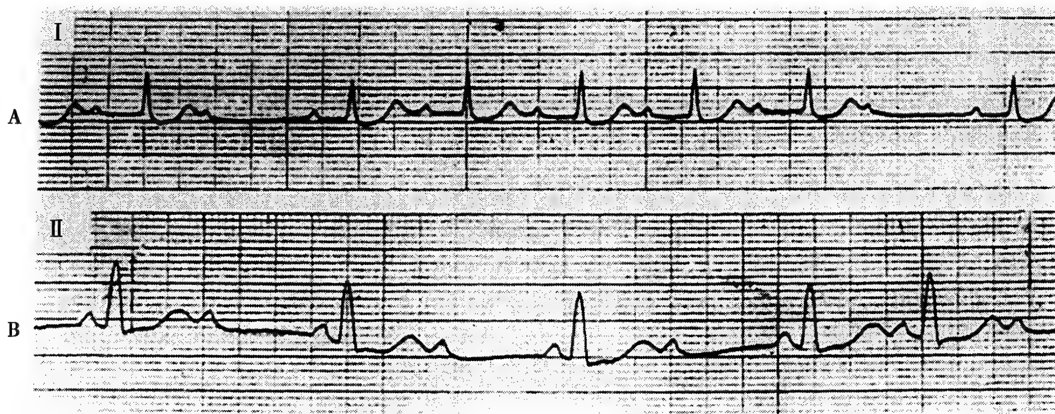


图 3-3-30 二度房室传导阻滞
A. Ⅰ导联 P 波规律出现，由左起第 3 个 P 波开始，PR 间期逐渐延长，直至第 8 个 P 波后脱漏一个 QRS 波群，出现长间隙，形成 6∶5房室传导。为二度Ⅰ型房室阻滞。B. 另一患者Ⅱ导联。P 波规律出现，P 波与 QRS 波群数目之比为 2∶1～3∶2。下传的 PR 间期为 0.14s，且恒定不变。QRS 时限 0.12s。为二度Ⅱ型房室阻滞

笔记

此时全部心房冲动均不能传导至心室。其特征为：①心房与心室活动各自独立、互不相关；②心房率快于心室率，心房冲动来自窦房结或异位心房节律（房性心动过速、扑动或颤动）；③心室起搏点通常在阻滞部位稍下方。如位于希氏束及其近邻，心室率约 40～60 次/分，QRS 波正常，心律亦较稳定；如位于室内传导系统的远端，心室率可低至 40 次/分以下，QRS 波增宽，心室律亦常不稳定（图 3-3-31）。心电生理检查如能记录到希氏束波，有助于确定阻滞部位。如阻滞发生在房室结，心房波后无希氏束波，但每一个心室波前均有一个希氏束波。如阻滞位于希氏束远端，每一个心房波后均有希氏束波，心室波前则无希氏束波。

【治疗】

应针对不同的病因进行治疗。一度房室阻滞与二度Ⅰ型房室阻滞心室率不太慢者，无需特殊治疗。二度Ⅱ型与三度房室阻滞如心室率显著缓慢，伴有明显症状或血流动力学障碍，甚至 Adams-Strokes 综合征发作者，应给予起搏治疗。

阿托品（0.5～2.0mg，静脉注射）可提高房室阻滞的心率，适用于阻滞位于房室结的患者。异丙肾上腺素（1～4μg/min 静脉滴注）适用于任何部位的房室传导阻滞，但应用于急性心肌梗死时应十分慎重，因可能导致严重室性心律失常。以上药物使用超过数天，往往效果不佳且易发生严重的不良反应，仅适用于无心脏起搏条件的应急情况。因此，对于症状明显、心室率缓慢者，应及早给予临时性或永久性心脏起搏治疗。

二、室内传导阻滞

室内传导阻滞（intraventricular block）又称室内阻滞，是指希氏束分叉以下部位的传导阻滞。室内传导系统由三个部分组成：右束支、左前分支和左后分支，室内传导系统的病变可波及单支、双支或三支。

右束支阻滞较为常见，常发生于风湿性心脏病、高血压性心脏病、冠心病、心肌病与先天性心血管病，亦可见于大面积肺梗死、急性心肌梗死后。此外，正常人亦可发生右束支阻滞。

左束支阻滞常发生于充血性心力衰竭、急性心肌梗死、急性感染、奎尼丁与普鲁卡因胺中毒、高血压性心脏病、风湿性心脏病、冠心病与梅毒性心脏病。左前分支阻滞较为常见，左后分支阻滞则较为少见。

单支、双支阻滞通常无临床症状。间可听到第一、二心音分裂。完全性三分支阻滞的临床表现与完全性房室阻滞相同。由于替代起搏点在分支以下，起搏频率更慢且不稳定，预后差。

【心电图检查】

（一）右束支阻滞（right bundle branch block，RBBB）

QRS 时限≥0.12s。V_1～V_2 导联呈 rsR'，R'波粗钝；V_5、V_6导联呈 qRS，S 波宽阔。T 波与 QRS 主波方向相反（图 3-3-32）。不完全性右束支阻滞的图形与上述相似，但 QRS 时限<0.12 秒。

（二）左束支阻滞（left bundle branch block，LBBB）

QRS 时限≥0.12 秒。V_5、V_6导联 R 波宽大，顶部有切迹或粗钝，其前方无 q 波。V_1、V_2 导联呈宽阔的 QS 波或 rS 波形。V_5～V_6导联 T 波与 QRS 主波方向相反（图 3-3-33）。不完全性左束支阻滞图形与上述相似，但 QRS 时限<0.12 秒。

（三）左前分支阻滞（left anterior fascicular block）

额面平均 QRS 电轴左偏达-45°～-90°。Ⅰ、aVL 导联呈 qR 波，Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 rS 图形，QRS 时限<0.12 秒（图 3-3-34A）。

（四）左后分支阻滞（left posterior fascicular block）

额面平均 QRS 电轴右偏达+90°～+120°（或+80°～+140°）。Ⅰ导联呈 rS 波，Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 qR 波，且 $R_{Ⅲ}>R_{Ⅱ}$，QRS 时限<0.12 秒（图 3-3-34B）。确立诊断前应首先排除常见的引起电轴右偏的病变，如右心室肥厚、肺气肿、侧壁心肌梗死与正常变异等。

笔记

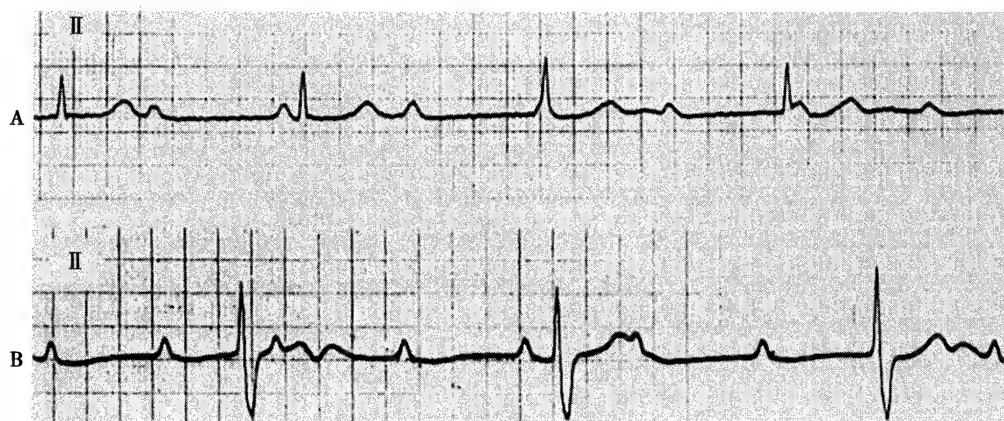


图3-3-31 三度(完全性)房室传导阻滞

A. Ⅱ导联窦性P波规则，频率70次/分，QRS波群正常，节律规则，频率42次/分。P波与QRS波群互不相关。QRS波群形态和时限正常，提示起搏点在希氏束分叉以上。B. 另一患者Ⅱ导联。窦性P波节律轻度不规则，平均频率86次/分。QRS波群缓慢而规则，频率32次/分。P波与QRS波群无相关性，QRS波群增宽畸形，时限0.12s，提示起搏点在希氏束分叉以下

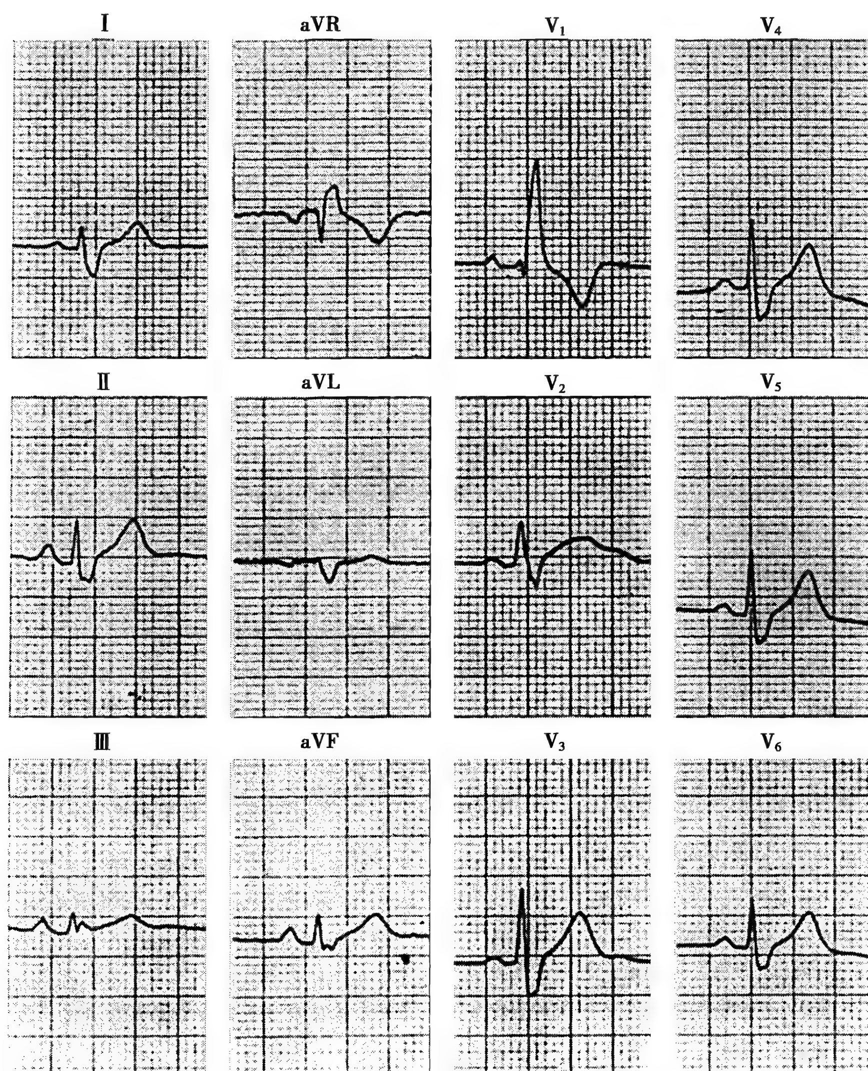


图3-3-32 完全性右束支传导阻滞

窦性心律。PR间期0.16s，QRS时限为0.14s。V_1导联呈rsR'型，Ⅰ、Ⅱ、$V_{4\sim6}$导联S波增宽粗钝，aVR导联R波宽钝

笔记

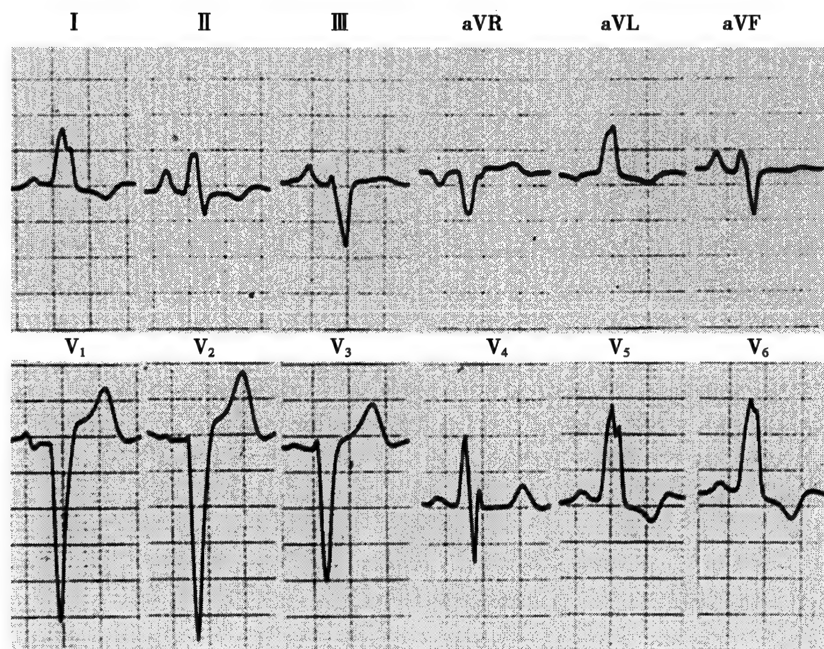
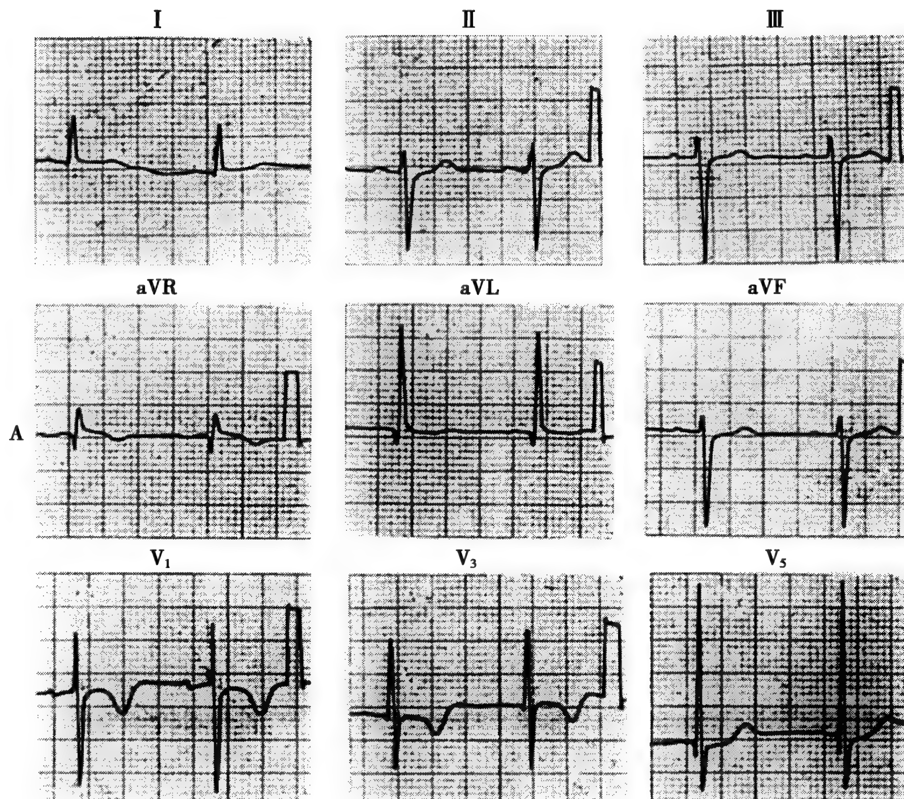


图3-3-33　完全性左束支传导阻滞

窦性心律。PR间期0.16s,QRS时限为0.14s。V_5、V_6、Ⅰ、aVL导联R波宽阔,顶部粗钝或有切迹,无q波及S波。V_1导联呈QS型



笔记

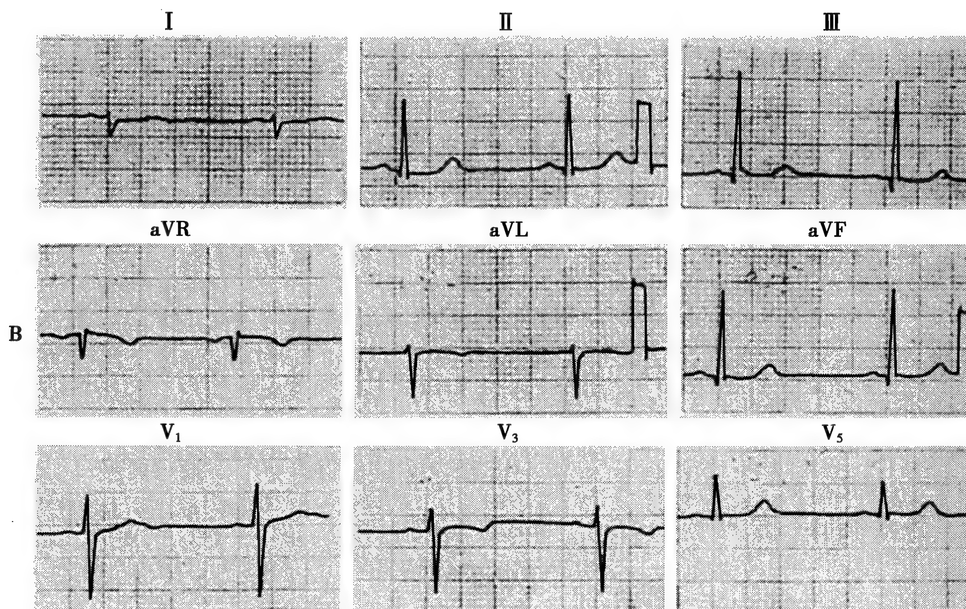


图3-3-34 左前分支阻滞与左后分支阻滞

A. 窦性心律。PR 间期 0. 14s, QRS 波群时限 0. 08s。额面心电轴显著左偏(-62°), Ⅰ、aVL 导联呈 qR 型, Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 rS 型, $S_{III}>S_{II}$, 为左前分支阻滞。B. 另一患者。窦性心律。PR 间期 0. 14s, QRS 波群时限 0. 06s。额面心电轴右偏(+100°), Ⅰ、aVL 导联呈 rS 型, Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 qR 型, $R_{III}>R_{II}$。本例临床上无肺气肿、右心室肥厚、下壁心肌梗死表现,为左后分支阻滞

(五) 双分支阻滞与三分支阻滞(bifascicular block and trifascicular block)

前者是指室内传导系统三分支中的任何两分支同时发生阻滞。后者是指三分支同时发生阻滞。如三分支均阻滞,则表现为完全性房室阻滞。由于阻滞分支的数量、程度、是否间歇发生等不同情况组合,可出现不同的心电图表现。最常见为右束支合并左前分支阻滞。右束支合并左后分支阻滞较罕见。当右束支阻滞与左束支阻滞两者交替出现时,双侧束支阻滞的诊断便可成立。

【治疗】

慢性单侧束支阻滞的患者如无症状,无需接受治疗。双分支与不完全性三分支阻滞有可能进展为完全性房室传导阻滞,但是否一定发生以及何时发生均难以预料,不必常规预防性起搏器治疗。急性前壁心肌梗死发生双分支、三分支阻滞,或慢性双分支、三分支阻滞,伴有晕厥或阿斯综合征发作者,则应及早考虑心脏起搏器治疗。

第七节 抗心律失常药物的合理应用

给予心律失常患者长期药物治疗之前,应先了解心律失常发生的原因、基础心脏病变及其严重程度和有无可纠正的诱因,如心肌缺血、电解质紊乱、甲状腺功能异常或抗心律失常药物的致心律失常作用。目前应用的抗心律失常药物中,有些能迅速终止心律失常的发作;有些显著减少心动过速的复发,从而减轻患者的症状;有些药物则通过减少心律失常而改善患者的预后。

正确合理使用抗心律失常药物的原则包括:①首先注意基础心脏病的治疗以及病因和诱因的纠正。②注意掌握抗心律失常药物的适应证,并非所有的心律失常均需应用抗心律失常药物,只有直接导致明显的症状或血流动力学障碍或具有引起致命危险的恶性心律失常时才需要针对心律失常的治疗,包括选择抗心律失常的药物。众多无明显症状无明显预后意义的心律失常,如期前收缩、短阵的非持续性心动过速、心室率不快的心房颤动、Ⅰ度或Ⅱ度文氏阻滞,一般

笔记

不需要抗心律失常药物治疗。③注意抗心律失常药物的不良反应，包括对心功能的影响，致心律失常作用和对全身其他脏器与系统的不良作用。

现今临床常用的抗心律失常药物分类是 Vaughan Williams 分类法，该法将药物抗心律失常作用的电生理效应作为分类依据，药物被分为四大类，其中Ⅰ类再分为三个亚类。

Ⅰ类药阻断快速钠通道。

ⅠA 类药物减慢动作电位 0 相上升速度（Vmax），延长动作电位时限，奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺等属此类。

ⅠB 类药物不减慢 Vmax，缩短动作电位时限，美西律、苯妥英钠与利多卡因属此类。

ⅠC 类药减慢 Vmax，减慢传导与轻微延长动作电位时限，氟卡尼、恩卡尼、普罗帕酮及莫雷西嗪均属此类。

Ⅱ类药阻断 β 肾上腺素能受体，美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔等均属此类。

Ⅲ类药阻断钾通道与延长复极，包括胺碘酮和索他洛尔。

Ⅳ类药阻断慢钙通道，维拉帕米、地尔硫䓬等属此类。

应当指出，某类药物可兼备其他类别药物的电生理特性；同类药物之间又有显著不同的特性；不同类别的药物亦可呈现相似的作用。此外，在体内因药物作用于不同的组织，或因病程、心率、膜电位、细胞外环境离子成分等的不同而药物发挥的作用也有差异。近年来，有学者提出新的药物分类法（西西里策略，Sicilian gambit），按照药物作用于细胞膜通道、受体与泵的不同加以区分，临床医师可根据患者特定的心律失常（举例：房室结内折返性心动过速）发生机制（钙通道依赖性折返活动）及其薄弱环节（传导性与兴奋性），选用治疗药物（钙通道阻滞剂）。

抗心律失常药物治疗导致新的心律失常或使原有心律失常加重，称为致心律失常作用（proarrhythmic effect）。发生率约为 5% ~10%。各种抗心律失常药的发生机制不同，分别与复极延长、早期后除极导致尖端扭转型室速或减慢心室内传导、易化折返等有关。充血性心力衰竭、已应用洋地黄与利尿剂、QT 间期延长者在使用抗心律失常药物时更易发生致心律失常作用。大多数致心律失常现象发生在开始治疗后数天或改变剂量时，较多表现为持续性室速、长 QT 间期与尖端扭转型室速。氟卡尼和恩卡尼致心律失常现象并不局限于治疗的开始，可均匀分布于整个治疗期间。

临床常见的抗心律失常药物的适应证、不良反应，常用剂量和药代动力学特性分别见表 3-3-2 与表 3-3-3。

表 3-3-2 常用抗心律失常药物的适应证与不良反应

药 物	适 应 证	不良反应
奎尼丁（quinidine）	房性与室性期前收缩；心房扑动与颤动，房室结内折返性心动过速，预激综合征；室速；预防上述心律失常复发	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、畏食；视觉、听觉障碍，意识模糊；皮疹、发热、血小板减少、溶血性贫血；心脏方面：窦性停搏、房室传导阻滞、QT 间期延长与尖端扭转型室速、晕厥、低血压
普鲁卡因胺（procainamide）	同上	胃肠道反应较奎尼丁少见，中枢神经系统反应较利多卡因少见；发热、粒细胞减少症；药物性狼疮：长期服药者 60% ~70% 出现抗核抗体，同时伴随症状者 20% ~30%；心脏方面：中毒浓度抑制心肌收缩力，低血压、传导阻滞、QT 间期延长与多形性室速
丙吡胺（disopyramide）	同上	抗胆碱能作用：尿潴留、便秘、视力模糊、青光眼、口干；心脏方面：QT 间期延长、尖端扭转型室速、抑制心肌收缩力

笔记

续表

药　物	适　应　证	不良反应
利多卡因(lidocaine)	急性心肌梗死或复发性室性快速性心律失常治疗;心室颤动复苏后防止复发	眩晕、感觉异常、意识模糊、谵妄、昏迷;心脏方面:少数引起窦房结抑制、房室传导阻滞
美西律(mexiletine)	急、慢性室性快速性心律失常(特别是QT间期延长者);常用于小儿先天性心脏病与室性心律失常	恶心、呕吐、运动失调、震颤、步态障碍、皮疹;心脏方面:低血压(发生在静脉注射时)、心动过缓
莫雷西嗪(moricizine)	室上性期前收缩、室性期前收缩*,室速的预防	震颤、头痛、眩晕、眼球震颤;恶心、呕吐、腹泻;促心律失常
普罗帕酮(propafenone)	各种类型室上性心动过速;室性期前收缩,难治性、致命性室速	眩晕、味觉障碍、视力模糊;胃肠道不适;可能加重支气管痉挛;心脏方面:窦房结抑制、房室阻滞、加重心力衰竭;致心律失常较氟卡尼少见
β受体拮抗剂(β-Blockers)	甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、麻醉、运动与精神因素诱发的心律失常;心房颤动与扑动时减慢心室率,房室结内折返性心动过速,利用旁路的房室折返性心动过速;洋地黄中毒引起的房性、房室交界区性与室速、室性期前收缩等;长QT间期综合征和二尖瓣脱垂的室性心律失常;心肌梗死后	加剧哮喘与慢性阻塞性肺疾病;间歇性跛行、雷诺现象、精神抑郁;糖尿病患者可能引致低血糖、乏力;心脏方面:低血压、心动过缓、充血性心力衰竭、心绞痛患者突然撤药引起症状加重、心律失常、急性心肌梗死
胺碘酮(amiodarone)	各种室上性与室性快速性心律失常,包括心房扑动与颤动、预激综合征;肥厚型心肌病、心肌梗死后室性心律失常、复苏后预防室性心律失常复发	最严重心外毒性为肺纤维化(300mg/d以下很少发生);转氨酶升高,偶致肝硬化;光过敏,角膜色素沉着;胃肠道反应;甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退;心脏方面:心动过缓,致心律失常很少发生,偶尔发生尖端扭转型室速
维拉帕米(verapamil)	各种折返性室上性心动过速,预激综合征利用房室结作为通道的房室折返性心动过速;心房扑动与颤动时减慢心室率;某些特殊类型室速	偶有肝毒性,增加地高辛血浓度;心脏方面:已应用β受体拮抗剂或有血流动力学障碍者易引起低血压、心动过缓、房室阻滞、心搏停顿;禁用于:严重心力衰竭,二、三度房室阻滞,心房颤动经房室旁路作前向传导,严重窦房结病变,室速,心源性休克以及其他低血压状态
腺苷(adenosine)	房室结折返或利用房室结的房室折返性心动过速的首选药物;心力衰竭、严重低血压者及新生儿均适用;鉴别室上速伴有室内差异传导与室速	潮红,呼吸困难,胸部压迫感,通常持续短于1分钟,可有短暂的窦性停搏、室性期前收缩或短阵室速
伊布利特(ibutilide)	近期发作的房颤或房扑:心脏外科围术期房扑、房颤的转复,起搏器术中伴发的房扑、房颤的转复,射频消融术中房扑、房颤的转复,预激综合征伴房扑、房颤的转复;房性心动过速,阵发性室上性心动过速等	间歇性单形性室速,连续性单形性室速,房室传导阻滞,束支传导阻滞,室性期前收缩,室上性期前收缩,低血压或体位性低血压,心动过缓,充血性心力衰竭,窦性心动过速或室上性心动过速,心悸,高血压,QT间期延长,恶心,头痛。禁用于:既往药物过敏史;多形性室速;未植入起搏器的病态窦房结综合征,二度或二度以上的房室传导阻滞;QTc间期>440ms

注:* 1987年,心律失常抑制试验(cardiac arrhythmia suppression trial,CAST),选用恩卡尼、氟卡尼和莫雷西嗪,治疗心肌梗死后有左室射血分数减低,无症状或有轻微症状的室性期前收缩患者。研究结果显示恩卡尼、氟卡尼治疗组死亡率显著高于对照组;莫雷西嗪增加早期死亡率,对长期死亡率无影响

笔记

笔记

表 3-3-3　抗心律失常药物剂量与药代动力学特性

药物	常用剂量范围				有效血清(浆)浓度(μg/ml)	清除半衰期(h)	生物利用度(%)	主要排泄途径
	静脉给药		口服					
	负荷量	维持量	负荷量	维持量				
奎尼丁		600～1000mg	200mg q6h	200mg q6～8h	3～6	5～9	60～80	肝
普鲁卡因胺	6～13mg/kg 速度:0.2～0.5mg/(kg·min)	2～4mg/min	500～1000mg	250～500mg q4～6h	4～10	3～5	70～85	肾
丙吡胺				100～200mg q6～8h	2～5	8～9	80～90	肾
利多卡因	1～3mg/kg,速度:20～50mg/min	1～4mg/min			1～5	1～2		肝
美西律				150～200mg q6～8h	0.75～2	10～17	90	肝
莫雷西嗪			300mg	150～400mg q8h	0.1	1.5～3.5	35～40	肝
普罗帕酮	1～1.5mg/kg		600～900mg	150～200mg q8～12h	0.2～3.0	5～8	25～75	肝
普萘洛尔	0.25～0.5mg,每 5 分钟 1 次,总量≤5mg			10～60mg q6～8h	0.04～0.9	3～6	30	肾
胺碘酮	5mg/kg,20～120 分钟内	600～800mg/24h	600mg/d 8～10d	100～400mg qd	1～2.5	1200	35～65	肝
索他洛尔				40～80 q12h,按需要渐增至 320mg/d	2.5	12	90～100	肾
维拉帕米	5mg,2～3 分钟内,必要时 10～15 分钟后重复 1 次	0.005mg/(kg·min)		80～120mg q6～8h	0.10～0.15	3～8	10～35	肝
腺苷	6～12mg(快速注射)					<10s		
伊布利特	体重>60kg,1mg(10ml);体重<60kg,0.01mg/kg,静脉注射,持续 10 分钟。若首次注射结束后 10 分钟心律失常仍未消失,再次等量注射,持续 10 分钟					2～12	40	肾

第八节 心律失常的介入治疗和手术治疗

一、心脏电复律

1947 年,Beck 首次报告应用交流电对一例心脏外科手术患者成功进行了体内除颤。1961 年,Lown 报告应用直流电成功体外转复室速。目前直流电除颤和电复律已在世界各地广泛应用,除颤仪器设备也越来越自动化。近年来,还相继开展了经静脉导管电极心脏内低能量电复律,置入心律转复除颤器(ICD)等技术。目前多数医院都配备了电除颤仪器,成功挽救了成千上万的濒死患者。

【电除颤与电复律的机制】

电除颤和电复律的机制是将一定强度的电流通过心脏,使全部或大部分心肌在瞬间除极,然后心脏自律性最高的起搏点重新主导心脏节律,通常是窦房结。

心室颤动时已无心动周期可在任何时间放电。电复律不同于电除颤,任何异位快速心律只要有心动周期,心电图上有 R 波,放电时需要和心电图 R 波同步,以避开心室的易损期(位于 T 波顶峰前 20 ~ 30ms,约相当于心室的相对不应期)。如果电复律时在心室的易损期放电可能导致心室颤动。

【电复律与电除颤的种类】

(一) 交流和直流电除颤

交流电进行电除颤已废弃不用。直流电容器充电后可在非常短的时间(2.5 ~ 4.0ms)释放很高的电能,可以设置与 R 波同步放电,反复电击对心肌损伤较轻,适于进行电转复和电除颤。

(二) 体外与体内电复律和电除颤

体内电复律和电除颤常用于心脏手术或急症开胸抢救的患者。一个电极板置于右室面,另一个电极板置于心尖部,所需电能较小,常为 20 ~ 30J,一般不超过 70J,并可反复应用。非手术情况下,大多采用经胸壁除颤、复律。

(三) 同步电复律与非同步电除颤

1. 直流电同步电复律 除颤器一般设有同步装置,使放电时电流正好与 R 波同步,即电流刺激落在心室肌的绝对不应期,从而避免在心室的易损期放电导致室速或室颤。同步电复律主要用于除心室颤动以外的快速型心律失常,电复律前一定要核查仪器上的“同步”功能处于开启状态。

2. 直流电非同步电除颤 临床上用于心室颤动。此时已无心动周期,也无 QRS 波,应即刻于任何时间放电。有时快速的室速或预激综合征合并快速心房颤动均有宽大的 QRS 和 T 波,除颤仪在同步工作方式下无法识别 QRS 波,而不放电。此时也可用低电能非同步电除颤,以免延误病情。

(四) 经食管内低能量电复律

经食管低能量同步直流电复律心房颤动技术,同常规体外电复律相比,由于避开了阻抗较大的胸壁和心外阻抗,故所需电能较小(20 ~ 60J),患者不需要麻醉即可耐受,亦可避免皮肤烧伤,有望成为一种有前途的处理快速性心律失常的新方法。

(五) 经静脉电极导管心脏内电复律

通常采用四极电极导管,在 X 线透视下将导管电极通过肘前或颈静脉插入右心,该导管可兼作起搏、程序刺激和电复律之用。经静脉心内房颤电复律所需电能通常较小,一般为 2 ~ 6J,患者多能耐受不需要全麻,主要适用于心内电生理检查中发生的房颤。经静脉心内电复律用于室速、室颤,尚无成熟的经验。

笔记

【电复律与电除颤的适应证和禁忌证】

电转复和电除颤的适应证主要包括两大类:各种严重的、甚至危及生命的恶性心律失常以及各种持续时间较长的快速型心律失常。总的原则是,对于任何快速型的心律失常,如导致血流动力学障碍或心绞痛发作加重,药物治疗无效者,均应考虑电复律或电除颤。

(一) 恶性室性心律失常

患者发生室速后,如果经药物治疗后不能很快纠正,或一开始血流动力学即受到严重影响,如室速伴意识障碍、严重低血压或急性肺水肿,应立即采用同步电复律,不要因反复选用药物延误抢救。

如果室速不能成功转复,或转复后反复发作,应注意有无缺氧,水、电解质紊乱或酸碱不平衡的因素,有时静脉注射胺碘酮、利多卡因可提高转复成功率和减少转复后的复发。

心室颤动患者抢救成功的关键在于及时发现和果断处理。导致电除颤成功率降低的主要因素包括时间延误、缺氧、和酸中毒等。医务人员应在室颤发生1~3分钟内有效电除颤,间隔时间越短,除颤成功率越高。对于顽固性心室颤动患者,必要时可静脉推注利多卡因或胺碘酮等药;若心室颤动波较纤细,可静脉推注肾上腺素,使颤动波变大,易于转复。

(二) 心房颤动

符合下列条件者可考虑电转复:①心房颤动病史<1年者,既往窦性心率不低于60次/分;②心房颤动后心力衰竭或心绞痛恶化和不易控制者;③心房颤动伴心室率较快,且药物控制不佳者;④原发病(例如甲状腺功能亢进)已得到控制,心房颤动仍持续存在者;⑤风湿性心脏病瓣膜置换或修复后3~6个月以上,先天性心脏病修补术后2~3个月以上仍有心房颤动者;⑥预激综合征伴发的心室率快的心房颤动应首选电复律。

下列情况不适于或需延期电转复:①病情危急且不稳定,例如严重心功能不全或风湿活动,严重电解质紊乱和酸碱失衡;②心房颤动发生前心室率缓慢,疑诊病窦综合征或心室率可用药物控制,尤其是老年患者;③洋地黄中毒引起的心房颤动;④不能耐受预防复发的药物,如胺碘酮、普罗帕酮等。

以上所列适应证和禁忌证都是相对的,在临床上需全面评估患者的情况,权衡利弊。

(三) 心房扑动

心房扑动是一种药物难以控制的快速型心律失常。当心房扑动以1∶1比例下传时,心室率快,可导致血流动力学迅速恶化,甚至危及生命,电复律往往会取得成功,因而心房扑动是同步电复律的最佳适应证,成功率几乎100%,且所需电能较小。

(四) 室上性心动过速

绝大多数室上性心动过速不需要首选电复律。如果其他处理不能纠正室上性心动过速,且因发作持续时间长使血流动力学受到影响,例如出现低血压时,应立即电复律。

【体外电复律与电除颤的操作方法】

(一) 患者准备

对心室颤动或伴严重血流动力学障碍的快速室速患者,应立即电除颤。

择期电转复前,应进行全面的体格检查及有关实验室检查,包括电解质,肝、肾功能,心腔内是否存在血栓等。复律前应禁食6小时,以避免复律过程中发生恶心和呕吐。如果患者正在服用洋地黄类药物,应在复律前停服24~48小时。

(二) 设施

施行电复律的房间应较宽敞,除了除颤器外,还应配备各种复苏设施,例如氧气、吸引器、急救箱、血压和心电监护设备。

(三) 麻醉

笔记

除患者已处于麻醉状态或心室颤动时意识已经丧失而无需麻醉外,一般均需要快速、安全

和有效的麻醉，以保证电复律和电除颤时患者没有不适感和疼痛感。这对于可能需要反复电击者尤为重要。

目前最常使用的是丙泊酚或咪达唑仑直接静脉注射。

（四）操作技术要点

患者仰卧于硬木板床上，连接除颤器和心电图监测仪，选择一个 R 波高耸的导联进行示波观察。患者一旦进入理想的麻醉状态后，则充分暴露其前胸，并将两个涂有导电糊或裹有湿盐水纱布的电极板分别置于一定位置，导电糊涂抹适量，只要能使电极板和皮肤达到紧密接触，没有空隙即可。

电极板的安放：常用的位置是将一电极板置于胸骨右缘第 2、3 肋间（心底部），另一个电极板置于心尖部。两个电极板之间距离不小于 10cm，电极板放置要贴紧皮肤，并有一定压力。准备放电时，操作人员及其他人员不应再接触患者、病床以及同患者相连接的仪器，以免发生触电。

电复律后应立即进行心电监测，并严密观察患者的心率、心律、血压、呼吸和神志。监测应持续 24 小时。

【电复律与电除颤的能量选择】

电复律和电除颤的能量通常用焦耳来表示，即能量（焦耳）= 功率（瓦）×时间（秒）。电能高低的选择主要根据心律失常的类型和病情（表 3-3-4）。

表 3-3-4 经胸壁体外电复律常用能量选择

心律失常	能量	心律失常	能量
心房颤动	100～200J	室性心动过速	100～200J
心房扑动	50～100J	心室颤动	200～360J
室上性心动过速	100～150J		

【电复律与电除颤的并发症】

虽然电复律和电除颤对快速型心律失常是一种快速、安全和有效的治疗措施，但仍可伴发许多并发症，主要包括：诱发各种心律失常，出现急性肺水肿、低血压、体循环栓塞和肺动脉栓塞、血清心肌酶增高以及皮肤烧伤等。

二、植入型心律转复除颤器

1980 年，一例心脏性猝死幸存者植入了第一台植入型心律转复除颤器（ICD）。近年来，经静脉置放心内膜除颤电极已取代了早期开胸置放心外膜除颤电极。ICD 的体积也明显减小，已可埋藏于胸大肌和胸小肌之间，甚至像起搏器一样可埋藏于皮下囊袋中。但功能却日益强大，同时具备抗心动过缓起搏（antibradicardia pacing）、抗心动过速起搏（antitachycardia pacing，ATP）和低能电转复（cardiovertion）以及高能电除颤（defibrillation）多种功能。

ICD 的明确适应证包括：非可逆性原因引起的室颤或血流动力学不稳定的持续室速导致的心脏骤停；器质性心脏病的自发持续性室速，无论血流动力学是否稳定；原因不明的晕厥，在心电生理检查时能诱发有显著血流动力学改变的持续室速或室颤；心肌梗死所致 LVEF<35%，且心肌梗死后 40 天以上，NYHA 心功能Ⅱ或Ⅲ级；NYHA 心功能Ⅱ或Ⅲ级 LVEF≤35% 的非缺血性心肌病患者；心肌梗死所致 LVEF<30%，且心肌梗死 40 天以上，NYHA 心功能Ⅰ级；心肌梗死后非持续室速，LVEF<40%，且心电生理检查能诱发出室颤或持续室速。

ICD 的随访：植入 ICD 的患者必须经常随诊，术后第一年每 2～3 个月随诊一次，此后可半年

笔记

随诊一次。随诊时,有关ICD的工作状态的测试及有关功能及参数的设置,应由相关的专科医生接诊。

三、心脏起搏治疗

心脏起搏器是通过发放一定形式的电脉冲,刺激心脏,使之激动和收缩,即模拟正常心脏的冲动形成和传导,以治疗由于某些心律失常所致的心脏功能障碍。心脏起搏技术是心律失常介入性治疗的重要方法之一。

目前全世界已有约几百万人接受了起搏治疗。近几年我国植入人工心脏起搏器的患者逐渐增多,且植入起搏器的种类逐渐向生理性起搏过渡。另外,心脏起搏已从单纯治疗缓慢性心律失常,扩展到治疗快速性心律失常、心力衰竭等领域,对减少病死率,改善患者的生存质量起到了积极的作用。起搏器的储存功能和分析诊断功能的完善,对心律失常的诊断和心脏电生理的研究起到积极作用。

【起搏治疗的目的】

起搏治疗的主要目的就是通过不同的起搏方式纠正心率和心律的异常,或左、右心室的协调收缩,提高患者的生存质量,减少病死率。

【起搏治疗的适应证】

植入永久性心脏起搏器的适应证为:①伴有临床症状的任何水平的完全或高度房室传导阻滞;②束支-分支水平阻滞,间歇发生二度Ⅱ型房室阻滞,有症状者;在观察过程中阻滞程度进展、HV间期>100ms者,虽无症状,也是植入起搏器的适应证;③病窦综合征或房室传导阻滞,心室率经常低于50次/分,有明确的临床症状,或间歇发生心室率<40次/分;或有长达3秒的RR间隔,虽无症状,也应考虑植入起搏器;④由于颈动脉窦过敏引起的心率减慢,心率或RR间隔达到上述标准,伴有明确症状者,起搏器治疗有效;但血管反应所致的血压降低,起搏器不能防治;⑤有窦房结功能障碍及(或)房室传导阻滞的患者,因其他情况必须采用具有减慢心率的药物治疗时,应植入起搏器保证适当的心室率。

近年来,起搏器治疗扩展到多种疾病的治疗,如预防和治疗长QT间期综合征的恶性室性心律失常,辅助治疗梗阻性肥厚型心肌病、扩张型心肌病、顽固性心力衰竭和神经介导性晕厥。有些患者如急性心肌梗死合并房室传导阻滞、某些室速的转复、心肺复苏的抢救可能需要临时心脏起搏。

【起搏器的功能及类型】

随着起搏器工作方式或类型的不断增加,其各种功能日趋复杂。为便于医生、技术人员或患者间的各种交流,1985年北美心脏起搏与电生理学会(NASPE)和英国心脏起搏与电生理工作组(BPEG)共同编制了NBG编码,并于2002年进行了修订(表3-3-5)。另外,起搏器制造厂家用S代表单心腔(心房或心室)。

表3-3-5 NBG编码

Ⅰ 起搏心腔	Ⅱ 感知心腔	Ⅲ 感知后反应	Ⅳ 程控功能/频率应答	Ⅴ 抗快速心律失常功能
V=心室	V=心室	T=触发	P=程控频率及(或)输出	P=抗心动过速起搏
A=心房	A=心房	I=抑制	M=多项参数程控	S=电击
D=双腔	D=双腔	D=T+I	C=通讯	D=P+S
O=无	O=无	O=无	R=频率适应	O=无
			O=无	

笔记

了解和记忆起搏器代码的含义十分重要，例如 VVI 起搏器代表该起搏器起搏的是心室，感知的是自身心室信号，自身心室信号被感知后抑制起搏器发放一次脉冲。DDD 起搏器起搏的是心房及心室，感知的是自身心房及心室信号，自身心房及心室信号被感知后抑制或触发起搏器在不应期内发放一次脉冲。AAIR 起搏器起搏的是心房，感知的是自身心房信号，自身心房信号被感知后抑制起搏器发放一次脉冲，并且起搏频率可根据患者的需要进行调整，即频率适应性起搏功能（第四位 R 表示）。另外还有 VAT、VDD、DDI 等起搏方式。不同起搏模式心电图上的表现见图 3-3-35。

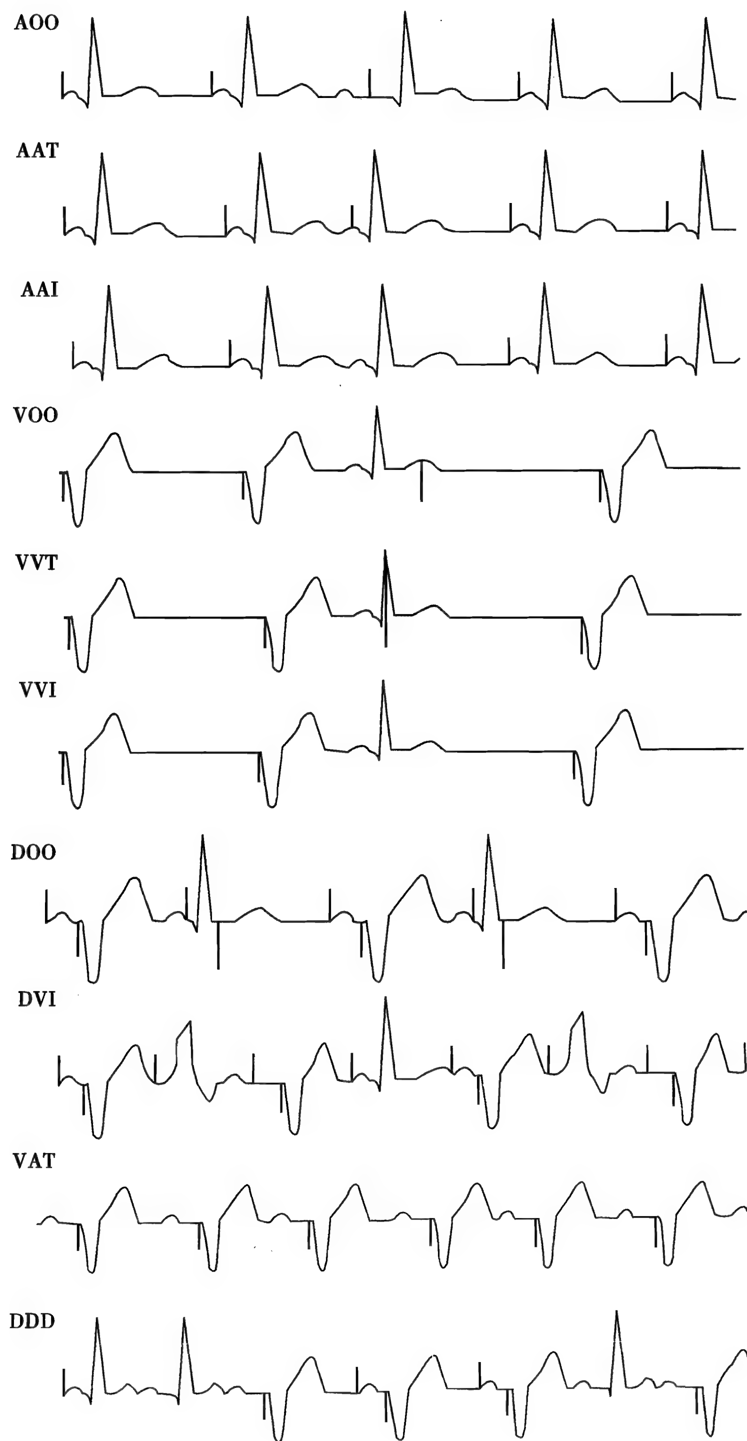


图 3-3-35 不同起搏模式示意图

笔记

临床工作中常根据电极导线植入的部位分为：①单腔起搏器：常见的有VVI起搏器（电极导线放置在右室心尖部）和AAI起搏器（电极导线放置在右心耳），根据心室率或心房率的需要进行心室或心房适时的起搏；②双腔起搏器：植入的两支电极导线常分别放置在右心耳（心房）和右室心尖部（心室），进行房室顺序起搏；③三腔起搏器：近年来开始使用的起搏器，右房+双室三腔心脏起搏，主要适用于某些扩张型心肌病、顽固性心力衰竭协调房室及（或）室间的活动，改善心功能。

【起搏方式的选择】

（一）VVI方式

适用于：①一般性的心室率缓慢，无器质性心脏病，心功能良好者；②间歇性发生的心室率缓慢及长R-R间隔。

但有下列情况者不适宜应用：①VVI起搏时血压下降20mmHg以上；②心功能代偿不良；③已知有起搏器综合征，因VVI起搏干扰了房室顺序收缩及室房逆传导致心排血量下降等出现的相关症状群。

（二）AAI方式

能保持房室顺序收缩，属生理性起搏，适用于房室传导功能正常的病窦综合征。

不适宜应用者：①有房室传导障碍，包括有潜在发生可能者（用心房调搏检验）；②慢性房颤。

（三）DDD方式

是双腔起搏器中对心房和心室的起搏和感知功能最完整者。适用于房室传导阻滞伴或不伴窦房结功能障碍。

（四）频率自适应（R）方式

起搏器可通过感知体动、血pH判断机体对心排血量的需要而自动调节起搏频率，以提高机体运动耐量，适用于需要从事中至重度体力活动者，可根据具体情况选用VVIR、AAIR、DDDR方式。但心率加快后心悸等症状加重，或诱发心力衰竭、心绞痛症状加重者，不应选择该起搏方式。

通常起搏方式选用原则为：①窦房结功能障碍而房室传导功能正常者，AAI方式最佳；②完全性房室传导阻滞而窦房结功能正常者，VDD方式最佳；③窦房结功能和房室传导功能都有障碍者，DDD方式最佳；④从事中至重度体力活动者，考虑加用频率自适应功能。

植入体内的起搏器，可在体外用程序控制器改变其工作方式及工作参数。起搏器还具有贮存资料、监测心律、施行电生理检查的功能。

四、导管射频消融治疗快速性心律失常

射频能量（radiofrequency energy）是一种低电压高频（30kHz～1.5MHz）电能。射频消融仪通过导管头端的电极释放射频电能，在导管头端与局部心肌内膜之间电能转化为热能，达到一定温度（46～90℃）后，使特定的局部心肌细胞脱水、变性、坏死（损伤直径7～8mm，深度3～5mm），自律性和传导性能均发生改变，从而使心律失常得以根治。操作过程不需全身麻醉。

自1989年导管射频消融（RFCA）技术正式应用于人体；1991年引入我国，并迅速普及至全国，迄今数以万计的快速性心律失常患者由此得以根治，病例数已超过欧美发达国家。

【射频消融的适应证】

根据我国RFCA治疗快速性心律失常指南，RFCA的明确适应证为：①预激综合征合并阵发性房颤和快速心室率；②房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、房速和无器质性心脏病证据的室速（特发性室速）呈反复发作性，或合并有心动过速心肌病，或者血流动力学不稳定者；③发作频繁、心室率不易控制的典型房扑；④发作频繁、心室率不易控制的非典型房扑；⑤发作

笔记

频繁，症状明显的心房颤动；⑥不适当窦速合并心动过速心肌病；⑦发作频繁和(或)症状重、药物预防发作效果差的合并器质性心脏病的室速，多作为ICD的补充治疗。

【射频消融的方法】

1. 必须首先明确心律失常的诊断。

2. 经心内电生理检查在进一步明确心律失常的基础上确定准确的消融靶点。

3. 根据不同的靶点位置，经股静脉或股动脉置入消融导管，并使之到达靶点。

4. 依消融部位及心律失常类型不同放电消融。

5. 检测是否已达到消融成功标准，如旁路逆传是否已不存在，原有心律失常用各种方法不再能诱发等。

【射频消融的并发症】

导管射频消融可能出现的并发症为误伤希氏束，造成二度或三度房室传导阻滞；心脏穿孔致心脏压塞等，但发生率极低。

五、快速性心律失常的外科治疗

外科治疗快速性心律失常的目的在于切除、隔置、离断参与心动过速生成、维持与传播的组织，保存或改善心脏功能。外科治疗方法包括直接针对心律失常本身以及各种间接的手术方法，后者包括室壁瘤切除术、冠状动脉旁路移植术、矫正瓣膜关闭不全或狭窄的手术和左颈胸交感神经切断术等。

室上性快速性心律失常中，房室结内折返性心动过速和房室旁路参与的房室折返性心动过速由于射频消融技术的发展和成功，手术治疗已不再应用。房颤的外科治疗近年来有了长足的发展，胸腔镜技术的使用明显减少了手术创伤。

对于室速，间接手术方式，如胸交感神经切断术，冠状动脉旁路移植术，室壁瘤切除术等，可减少室速发作。直接手术方式包括病灶切除与消融两种。长QT间期综合征患者可行左侧星状神经节切除术。某些二尖瓣脱垂患者合并室速，施行瓣膜置换术后可消除发作。

（张　澍）

笔记



第四章 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病

第一节 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是一组称为动脉硬化的血管病中最常见、最重要的一种。各种动脉硬化的共同特点是动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔缩小。动脉粥样硬化的特点是受累动脉的病变从内膜开始,先后有多种病变合并存在,包括局部有脂质和复合糖类积聚、纤维组织增生和钙质沉着形成斑块,并有动脉中层的逐渐退变,继发性病变尚有斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成(称为粥样硬化-血栓形成,atherosclerosis-thrombosis)。现代细胞和分子生物学技术显示动脉粥样硬化病变具有巨噬细胞游移、平滑肌细胞增生;大量胶原纤维、弹力纤维和蛋白多糖等结缔组织基质形成;以及细胞内、外脂质积聚的特点。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样,因此称为动脉粥样硬化。

其他常见的动脉硬化类型还有小动脉硬化(arteriolosclerosis)和动脉中层硬化(Monckeberg arteriosclerosis)。前者是小型动脉弥漫性增生性病变,主要发生在高血压患者。后者多累及中型动脉,常见于四肢动脉,尤其是下肢动脉,在管壁中层有广泛钙沉积,除非合并粥样硬化,多不产生明显症状,其临床意义不大。

鉴于动脉粥样硬化虽仅是动脉硬化的一种类型,但因临床上多见且意义重大,因此习惯上简称之"动脉硬化"多指动脉粥样硬化。

【病因和发病情况】

本病病因尚未完全确定,研究表明,本病是多病因的疾病,即多种因素作用于不同环节所致,这些因素称为危险因素(risk factor)。主要的危险因素如下。

(一) 年龄、性别

本病临床上多见于40岁以上的中、老年人,49岁以后进展较快,但在一些青壮年人甚至儿童的尸检中,也曾发现有早期的粥样硬化病变。近年来,临床发病年龄有年轻化趋势。与男性相比,女性发病率较低,因为雌激素有抗动脉粥样硬化作用,故女性在绝经期后发病率迅速增加。年龄和性别属于不可改变的危险因素。

(二) 血脂异常

脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素。临床资料表明,动脉粥样硬化常见于高胆固醇血症。实验动物给予高胆固醇饲料可以引起动脉粥样硬化。近年的研究发现,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C,即β脂蛋白)或极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein-cholesterol,VLDL-C,即前β脂蛋白)增高,相应的载脂蛋白B(apoB)增高;高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C,即α脂蛋白)减低,载脂蛋白A(apoA)降低都被认为是危险因素。此外,脂蛋白(a)[Lp(a)]增高也可能是独立的危险因素。在临床实践中,以TC及LDL-C增高最受关注。

(三) 高血压

临床及尸检资料均表明,高血压患者动脉粥样硬化发病率明显增高。60%~70%的冠状动脉粥样硬化患者有高血压,高血压患者患本病较血压正常者高3~4倍。收缩压和舒张压增高

笔记

都与本病密切相关。可能由于高血压时，动脉壁承受较高的压力，内皮细胞损伤，LDL-C 易于进入动脉壁，并刺激平滑肌细胞增生，引发动脉粥样硬化。

（四）吸烟

与不吸烟者比较，吸烟者本病的发病率和病死率增高 2～6 倍，且与每日吸烟的支数呈正比。被动吸烟也是危险因素。吸烟者血中碳氧血红蛋白浓度可达 10%～20%，动脉壁内氧合不足，内膜下层脂肪酸合成增多，前列环素释放减少，血小板易在动脉壁黏附聚集。此外，吸烟还可使血中 HDL-C 的原蛋白量降低，血清胆固醇含量增高，以致易患动脉粥样硬化。另外，烟草所含尼古丁可直接作用于冠状动脉和心肌，引起动脉痉挛和心肌受损。

（五）糖尿病和糖耐量异常

糖尿病患者中不仅本病发病率较非糖尿病者高出数倍，且病变进展迅速。本病患者糖耐量减低者也十分常见。糖尿病者多伴有高甘油三酯血症或高胆固醇血症，如再伴有高血压，则动脉粥样硬化的发病率明显增高。糖尿病患者还常有凝血第Ⅷ因子增高及血小板功能增强，加速动脉粥样硬化血栓形成和引起动脉管腔的闭塞。近年来的研究认为，胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的发生有密切关系，2 型糖尿病患者常有胰岛素抵抗及高胰岛素血症伴发冠心病。

（六）肥胖

标准体重（kg）= 身高（cm）-105（或 110）；体重指数（BMI）= 体重（kg）/身高（m）^{2}。超过标准体重 20% 或 BMI>24 者称肥胖症。肥胖也是动脉粥样硬化的危险因素。肥胖可导致血浆甘油三酯及胆固醇水平的增高，并常伴发高血压或糖尿病，近年研究认为肥胖者常有胰岛素抵抗，导致动脉粥样硬化的发病率明显增高。

（七）家族史

有冠心病、糖尿病、高血压、血脂异常家族史者，冠心病的发病率增加。家族中有在年龄<50 岁时患本病者，其近亲得病的机会可 5 倍于无这种情况的家族。常染色体显性遗传所致的家族性血脂异常是这些家族成员易患本病的因素。此外，近年已克隆出与人类动脉粥样硬化危险因素相关的易感或突变基因 200 种以上。

其他的危险因素包括：①A 型性格者：有较高的冠心病患病率，精神过度紧张者也易患病，可能与体内儿茶酚胺类物质浓度长期过高有关；②口服避孕药：长期口服避孕药可使血压升高、血脂异常、糖耐量异常，同时改变凝血机制，增加血栓形成机会；③饮食习惯：进食高热量、高动物脂肪、高胆固醇、高糖饮食易患冠心病。其他还有微量元素摄入量的改变等。

【发病机制】

对本病发病机制，曾有多种学说从不同角度来阐述。包括脂质浸润学说、血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说等。近年多数学者支持“内皮损伤反应学说”，认为本病各种主要危险因素最终都损伤动脉内膜，而粥样硬化病变的形成是动脉对内皮、内膜损伤做出的炎症-纤维增生性反应的结果。

动脉内膜受损可为功能紊乱或解剖损伤。在长期血脂异常等危险因素作用下，LDL-C 通过受损的内皮进入管壁内膜，并氧化修饰成低密度脂蛋白胆固醇（ox LDL-C），对动脉内膜造成进一步损伤；单核细胞和淋巴细胞表面特性发生变化，黏附因子表达增加，黏附在内皮细胞上的数量增多，并从内皮细胞之间移入内膜下成为巨噬细胞，通过清道夫受体吞噬 ox LDL-C，转变为泡沫细胞形成最早的粥样硬化病变脂质条纹。巨噬细胞能氧化 LDL-C、形成过氧化物和超氧化离子，充满氧化修饰脂蛋白的巨噬细胞合成分泌很多生长因子和促炎介质，包括血小板源生长因子（PDGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）、肿瘤坏死因子（TNF）-α 和白介素（IL）-1，促进斑块的生长和炎症反应。进入内膜的 T 细胞识别巨噬细胞和树突状细胞提呈的抗原（如修饰的脂蛋白和病原体）同时被激活，产生具有强烈致动脉粥样硬化的细胞因子，如干扰素-γ、TNF 和淋巴毒素等。在 PDGF 和 FGF 的作用下，平滑肌细胞（SMC）从中膜迁移至内膜并增殖，亦可吞噬脂质

笔记

成为泡沫细胞的另一重要来源。在某些情况下,SMC 在凝血酶等强力作用下发生显著增殖,并合成和分泌胶原、蛋白多糖和弹性蛋白等,构成斑块基质。在上述生长因子和促炎介质作用下,脂质条纹演变为纤维脂肪病变及纤维斑块。而 LDL-C 抗体和调节性 T 细胞分泌的 IL-1 和转化生长因子(TGF)-β 具有抗动脉粥样硬化的作用。

在血流动力学发生变化的情况下,如血压增高、血管局部狭窄所产生的湍流和切应力变化等,促使动脉内膜内皮细胞回缩、连续性中断,暴露内皮下组织,激活血液中的血小板,在内膜发生黏附、聚集,形成附壁血栓。活化的血小板进一步释放许多细胞因子,促进粥样硬化病变中 SMC 的增殖。

【病理解剖和病理生理】

动脉粥样硬化的病理变化主要累及体循环系统的大型肌弹力型动脉(如主动脉)和中型肌弹力型动脉(以冠状动脉和脑动脉罹患最多,肢体各动脉、肾动脉和肠系膜动脉次之,下肢多于上肢),而肺循环动脉极少受累。病变分布多为数个组织器官的动脉同时受累。最早出现病变的部位多在主动脉后壁及肋间动脉开口等血管分支处。

正常动脉壁由内膜、中膜和外膜三层构成,如图 3-4-1 所示。动脉粥样硬化时相继出现脂质点和条纹、粥样和纤维粥样斑块、复合病变 3 类变化。美国心脏病学学会根据其病变发展过程将其细分为 6 型:

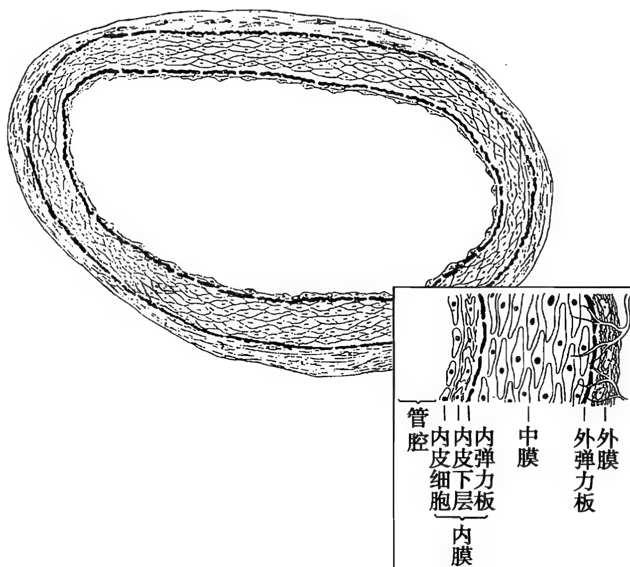


图 3-4-1 动脉壁结构示意
显示动脉壁内膜、中膜和外膜三层结构,右下角是局部再放大示意

Ⅰ型 脂质点。动脉内膜出现小黄点,为小范围的巨噬细胞含脂滴形成泡沫细胞积聚。

Ⅱ型 脂质条纹。动脉内膜见黄色条纹,为巨噬细胞成层并含脂滴,内膜有平滑肌细胞也含脂滴,有 T 淋巴细胞浸润。

Ⅲ型 斑块前期。细胞外出现较多脂滴,在内膜和中膜平滑肌层之间形成脂核,但尚未形成脂质池。

Ⅳ型 粥样斑块。脂质积聚多,形成脂质池,内膜结构破坏,动脉壁变形。

Ⅴ型 纤维粥样斑块。为动脉粥样硬化最具特征性的病变,呈白色斑块突入动脉腔内引起管腔狭窄。斑块表面内膜被破坏而由增生的纤维膜(纤维帽)覆盖于脂质池之上。病变可向中膜扩展,破坏管壁,并同时可有纤维结缔组织增生,变性坏死等继发病变。

Ⅵ型 复合病变。为严重病变。由纤维斑块发生出血、坏死、溃疡、钙化和附壁血栓所

笔记

形成。粥样斑块可因内膜表面破溃而形成所谓粥样溃疡，破溃后粥样物质进入血流成为栓子。

近年来由于冠状动脉造影的普及和冠状动脉内超声成像技术的进展，对不同的冠心病患者的斑块性状有了更直接和更清晰的认识。从临床的角度来看，动脉粥样硬化的斑块基本上可分为两类：一类是稳定型即纤维帽较厚而脂质池较小的斑块；而另一类是不稳定型（又称为易损型）斑块，其纤维帽较薄，脂质池较大易于破裂。正是不稳定斑块的破裂导致了急性心血管事件的发生。其他导致斑块不稳定的因素包括血流动力学变化、应激、炎症反应等，其中炎症反应在斑块不稳定和斑块破裂中起着重要作用。动脉粥样硬化斑块不稳定反映其纤维帽的机械强度和损伤强度的失平衡。斑块破裂释放组织因子和血小板活化因子，使血小板迅速黏附聚集形成白色血栓；同时，斑块破裂导致大量的炎症因子释放，上调促凝物质的表达，并促进纤溶酶原激活剂抑制物-1（PAI-1）的合成，从而加重血栓形成，并演变为红色血栓（图 3-4-2a，2b，图 3-4-3），血栓形成使血管急性闭塞而导致严重持续性心肌缺血。

从动脉粥样硬化的长期影响来看，受累动脉弹性减弱，脆性增加，其管腔逐渐变窄甚至完全闭塞，也可扩张而形成动脉瘤。视受累的动脉和侧支循环建立情况的不同，可引起整个循环系统或个别器官的功能紊乱。

1. 主动脉因粥样硬化而致管壁弹性降低　当心脏收缩时，它暂时膨胀而保留部分心脏排出血液的作用即减弱，使收缩压升高而舒张压降低，脉压增宽。主动脉形成动脉瘤时，管壁为纤维组织所取代，不但失去紧张性而且向外膨隆。这些都足以影响全身血流的调节，加重心脏的负担。

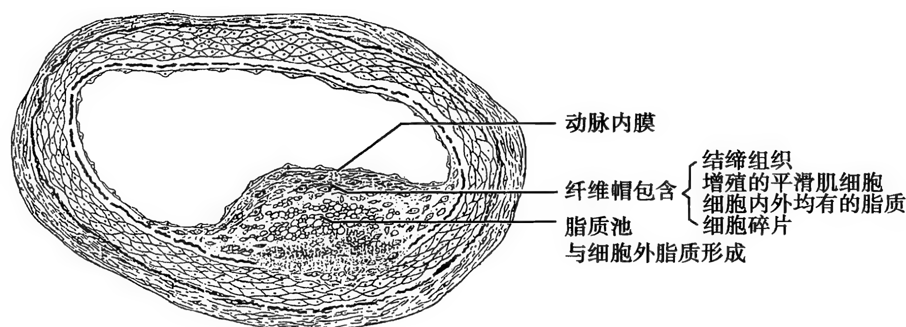


图 3-4-2a　动脉粥样硬化斑块结构示意
显示粥样斑块的纤维帽和它所覆盖的脂质池示意

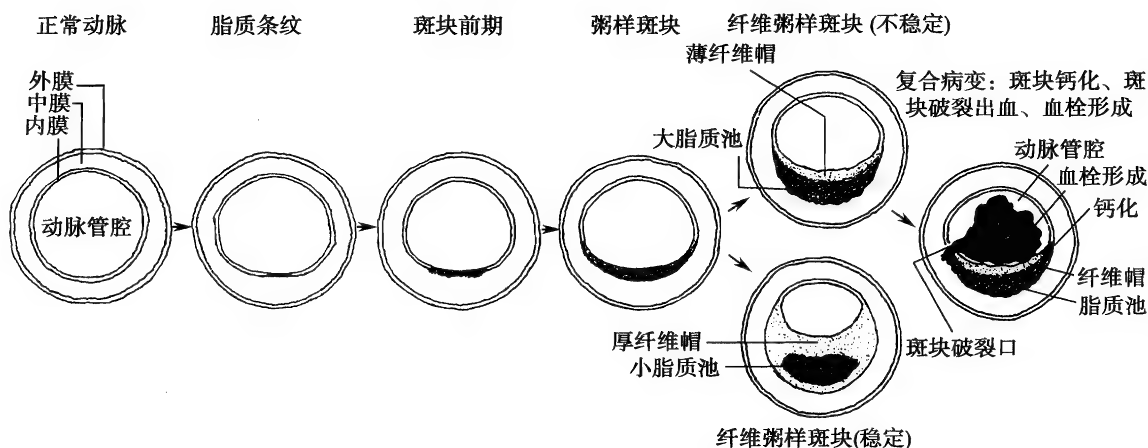


图 3-4-2b　动脉粥样硬化进展过程血管横切面结构示意
图中深黑色代表血栓、钙化，淡黑色代表脂质条纹、脂质核和脂质池，细黑点代表纤维帽

笔记

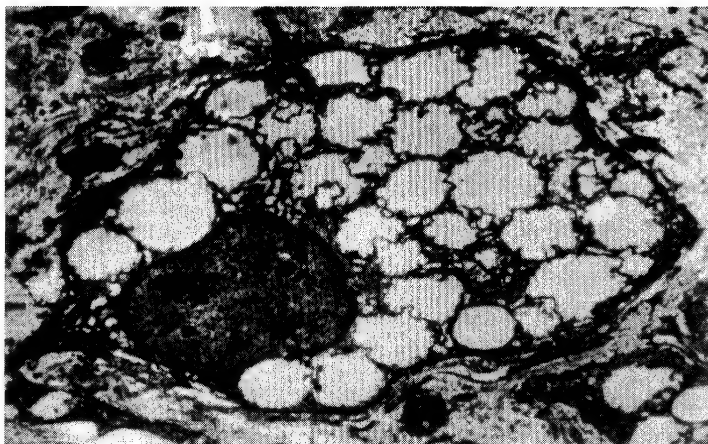


图3-4-3 主动脉粥样硬化斑块透视电镜像(×4800)
图示源于平滑肌的泡沫细胞,胞质内充满脂滴

2. 内脏或四肢动脉管腔狭窄或闭塞 在侧支循环不能代偿的情况下使器官和组织的血液供应发生障碍,产生缺血、纤维化或坏死。如冠状动脉粥样硬化可引起心绞痛、心肌梗死或心肌纤维化;脑动脉粥样硬化引起脑梗死或脑萎缩;肾动脉粥样硬化引起高血压或肾脏萎缩;下肢动脉粥样硬化引起间歇性跛行或下肢坏疽等。

本病病理变化进展缓慢,除非有不稳定斑块破裂造成意外,明显的病变多见于壮年以后。

现已有不少资料证明,动脉粥样硬化病变的进展并非不可逆。例如实验动物的动脉粥样硬化病变,在用药物治疗和停止致动脉粥样硬化饲料一段时间后,病变甚至可完全消退。在人体经血管造影或腔内超声检查证实,控制和治疗各危险因素一段时间后,较早期的动脉粥样硬化病变可部分消退。

【分期和分类】

本病发展过程可分为4期,但临床上各期并非严格按序出现,各期还可交替或同时出现。

1. 无症状期或称亚临床期 其过程长短不一,包括从较早的病理变化开始,直到动脉粥样硬化已经形成,但尚无器官或组织受累的临床表现。

2. 缺血期 由于血管狭窄而产生器官缺血的症状。

3. 坏死期 由于血管内急性血栓形成使管腔闭塞而产生器官组织坏死的表现。

4. 纤维化期 长期缺血,器官组织纤维化萎缩而引起症状。

按受累动脉部位的不同,本病有主动脉及其主要分支、冠状动脉、颈动脉、脑动脉、肾动脉、肠系膜动脉和四肢动脉粥样硬化等类别。

【临床表现】

主要是有关器官受累后出现的症状。

(一)一般表现

可能出现脑力与体力衰退。

(二)主动脉粥样硬化

大多数无特异性症状。主动脉广泛粥样硬化病变,可出现主动脉弹性降低的相关表现:如收缩期血压升高、脉压增宽、桡动脉触诊可类似促脉等。X线检查可见主动脉结向左上方凸出,有时可见片状或弧状钙质沉着阴影。

主动脉粥样硬化最主要的后果是形成主动脉瘤,以发生在肾动脉开口以下的腹主动脉处为最多见,其次在主动脉弓和降主动脉。腹主动脉瘤多在体检时查见腹部有搏动性肿块而发现,腹壁上相应部位可听到杂音,股动脉搏动可减弱。胸主动脉瘤可引起胸痛、气急、吞咽困难、咯

笔记

血、声带因喉返神经受压而麻痹引起声音嘶哑、气管移位或阻塞、上腔静脉或肺动脉受压等表现。X线检查可见主动脉的相应部位增大;主动脉造影可显示梭形或囊样的动脉瘤;二维超声、X线或磁共振显像可显示瘤样主动脉扩张。主动脉瘤一旦破裂,可迅速致命。在动脉粥样硬化的基础上也可发生动脉夹层分离。

(三) 冠状动脉粥样硬化

将在本章第二节详述。

(四) 颅脑动脉粥样硬化

颅脑动脉粥样硬化最常侵犯颈内动脉、基底动脉和椎动脉,颈内动脉入脑处为好发区,病变多集中在血管分叉处。粥样斑块造成血管狭窄、脑供血不足或局部血栓形成或斑块破裂,碎片脱落造成脑栓塞等脑血管意外;长期慢性脑缺血造成脑萎缩时,可发展为血管性痴呆。

(五) 肾动脉粥样硬化

可引起顽固性高血压,年龄在55岁以上而突然发生高血压者,应考虑本病的可能。如发生肾动脉血栓形成,可引起肾区疼痛、尿闭和发热等。长期肾脏缺血可致肾萎缩并发展为肾衰竭。

(六) 肠系膜动脉粥样硬化

可能引起消化不良、肠道张力减低、便秘和腹痛等症状。血栓形成时,有剧烈腹痛、腹胀和发热。肠壁坏死时,可引起便血、麻痹性肠梗阻和休克等症状。

(七) 四肢动脉粥样硬化

以下肢动脉较多见,由于血供障碍而引起下肢发凉、麻木和典型的间歇性跛行,即行走时发生腓肠肌麻木、疼痛以至痉挛,休息后消失,再走时又出现;严重者可持续性疼痛,下肢动脉尤其是足背动脉搏动减弱或消失。如动脉完全闭塞时可产生坏疽。

【实验室检查】

本病尚缺乏敏感而有特异性的早期实验室诊断方法。部分患者有脂质代谢异常,主要表现为血TC增高、LDL-C增高、HDL-C降低、TG增高,apoA降低,apoB和Lp(a)增高。X线检查除前述主动脉粥样硬化的表现外,选择性动脉造影可显示管腔狭窄或动脉瘤样病变,以及病变的所在部位、范围和程度,有助于确定介入或外科治疗的适应证和选择手术方式。多普勒超声检查有助于判断动脉的血流情况和血管病变。脑电阻抗图、脑电图、电子计算机断层显像(CT)或磁共振显像有助于判断脑动脉的功能情况以及脑组织的病变情况。放射性核素心脏检查、超声心动图检查、心电图检查和它们的负荷试验所示的特征性变化有助于诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病,冠状动脉造影是诊断冠状动脉粥样硬化最直接的方法。血管内超声显像和血管镜检查是辅助血管内介入治疗的新的检查方法。CT血管造影(CTA)和磁共振显像血管造影(MRA)可无创显像动脉粥样硬化病变。

【诊断和鉴别诊断】

本病发展到相当程度,尤其是有器官明显病变时,诊断并不困难,但早期诊断很不容易。年长患者如检查发现血脂异常,X线、超声及动脉造影发现血管狭窄性或扩张性病变,应首先考虑诊断本病。

主动脉粥样硬化引起的主动脉变化和主动脉瘤,需与梅毒性主动脉炎和主动脉瘤以及纵隔肿瘤相鉴别;冠状动脉粥样硬化引起的心绞痛和心肌梗死,需与冠状动脉其他病变所引起者相鉴别;心肌纤维化需与其他心脏病特别是原发性扩张型心肌病相鉴别;脑动脉粥样硬化所引起的脑血管意外,需与其他原因引起的脑血管意外相鉴别;肾动脉粥样硬化所引起的高血压,需与其他原因的高血压相鉴别;肾动脉血栓形成需与肾结石相鉴别;四肢动脉粥样硬化所产生的症状需与其他病因的动脉病变所引起者鉴别。

【预后】

本病预后随病变部位、程度、血管狭窄发展速度、受累器官受损情况和有无并发症而不同。

笔记

病变涉及心、脑、肾等重要脏器动脉预后不良。

【防治】

首先应积极预防动脉粥样硬化的发生。如已发生，应积极治疗，防止病变发展并争取逆转。已发生并发症者，及时治疗，防止其恶化，延长患者寿命。

（一）一般防治措施

1. 发挥患者的主观能动性配合治疗 已有客观根据证明，经过合理防治可以延缓和阻止病变进展，甚至可使之逆转消退，患者可维持一定的生活和工作能力。此外，缓慢进展的病变本身又可以促使动脉侧支循环的形成，使病情得到改善。因此说服患者耐心接受长期的防治措施至关重要。

2. 合理的膳食 控制膳食总热量，以维持正常体重为度，40 岁以上者尤应预防发胖。一般以 BMI 20～24 为正常体重。或以腰围为标准，一般以女性≥80cm，男性≥85cm 为超标。超重或肥胖者应减少每日进食的总热量，食用低脂（脂肪摄入量不超过总热量的 30%，其中动物性脂肪不超过 10%）、低胆固醇（每日不超过 200mg）膳食，并限制酒及含糖食物的摄入。提倡饮食清淡，多食富含维生素 C（如新鲜蔬菜、瓜果）和植物蛋白（如豆类及其制品）的食物。尽量以花生油、豆油、菜籽油等植物油为食用油。40 岁以上者即使血脂无异常，也应避免食用过多的动物性脂肪和含胆固醇较高的食物，如动物内脏、猪油、蛋黄、蟹黄、鱼子、奶油及其制品、椰子油、可可油等，以食用低胆固醇、低动物性脂肪食物为宜，如鱼、禽肉、各种瘦肉、蛋白、豆制品等。已确诊有冠状动脉粥样硬化者，严禁暴饮暴食，以免诱发心绞痛或心肌梗死。合并有高血压或心力衰竭者，应同时限制食盐。

3. 适当的体力劳动和体育活动 参加一定的体力劳动和体育活动，对预防肥胖，锻炼循环系统的功能和调整血脂代谢均有裨益，是预防本病的一项积极措施。体力活动量应根据身体情况、体力活动习惯和心脏功能状态而定，以不过多增加心脏负担和不引起不适感觉为原则。体育活动要循序渐进，不宜勉强作剧烈活动，对老年人提倡散步（每日 1 小时，可分次进行），做保健体操，打太极拳等。

4. 合理安排工作和生活 生活要有规律，保持乐观、愉快的情绪，避免过度劳累和情绪激动，注意劳逸结合，保证充分睡眠。

5. 提倡戒烟限酒 虽然少量低浓度酒能提高血 HDL-C，但长期饮用会引起其他问题，因此不宜提倡。

6. 积极控制与本病有关的一些危险因素 包括高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖症等。

不少学者认为，本病的预防措施应从儿童期开始，即儿童也不宜进食高胆固醇、高动物性脂肪的饮食，亦宜避免摄食过量，防止发胖。

（二）药物治疗

1. 调整血脂药物 血脂异常的患者，经上述饮食调节和体力活动 3 个月后，未达到目标水平者，应选用降低 TC 和 LDL-C 为主的他汀类调脂药，其他调脂药物包括贝特类、烟酸类等。

2. 抗血小板药物 抗血小板黏附和聚集的药物，可防止血栓形成，可能有助于防止血管阻塞性病变病情发展，用于预防冠状动脉和脑动脉血栓栓塞。最常用的口服药为阿司匹林，其他尚有氯吡格雷、西洛他唑、普拉格雷、替格瑞洛，静脉应用者药物包括阿昔单抗、替罗非班、埃替非巴肽等药物。

3. 溶血栓和抗凝药物 对动脉内形成血栓导致管腔狭窄或阻塞者，可用溶解血栓制剂，继而用抗凝药。

4. 针对缺血症状的相应治疗，如心绞痛时应用血管扩张剂及 β 受体拮抗剂等。

（三）介入和外科手术治疗

笔记

包括对狭窄或闭塞的血管，特别是冠状动脉、肾动脉和四肢动脉施行再通或重建或旁路移

植等外科手术，以恢复动脉的供血。用带球囊的导管进行经皮腔内血管成形术，将突入动脉管腔的粥样物质压向动脉壁而使血管畅通；在此基础上发展了经皮腔内旋切术、旋磨术和支架植入等多种介入治疗，将粥样物质切下、磨碎、气化吸出而使血管再通，对新鲜的血栓可采用导管进行抽吸。目前应用最多的是经皮腔内球囊扩张术和支架植入术（参见本章第四节）。

第二节　冠状动脉粥样硬化性心脏病概述

冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease）指冠状动脉（冠脉）发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞，导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病，简称冠心病（coronary heart disease，CHD），也称缺血性心脏病（ischemic heart disease）。

冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型，也是严重危害人类健康的常见病。本病多发于40岁以上成人，男性发病早于女性，经济发达国家发病率较高；近年来发病呈年轻化趋势，已成为威胁人类健康的主要疾病之一。

【分型】

由于病理解剖和病理生理变化的不同，冠心病有不同的临床表型。1979年世界卫生组织曾将之分为五型：①隐匿型或无症状型冠心病；②心绞痛；③心肌梗死；④缺血性心肌病；⑤猝死。近年趋向于根据发病特点和治疗原则不同分为两大类：①慢性冠脉病（chronic coronary artery disease，CAD），也称慢性心肌缺血综合征（chronic ischemic syndrome，CIS）；②急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）。前者包括稳定型心绞痛、缺血性心肌病和隐匿性冠心病等；后者包括不稳定型心绞痛（unstable angina，UA）、非ST段抬高型心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction，NSTEMI）和ST段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction，STEMI），也有将冠心病猝死包括在内。

【发病机制】

当冠脉的供血与心肌的需血之间发生矛盾，冠脉血流量不能满足心肌代谢的需要，就可以引起心肌缺血缺氧，急剧的、暂时的缺血缺氧引起心绞痛，而持续的、严重的心肌缺血可引起心肌坏死即为心肌梗死。

心肌能量的产生要求大量的氧供，心肌细胞摄取血液氧含量达到65%～75%，明显高于身体其他组织的10%～25%。因此心肌平时对血液中氧的摄取已接近于最大量，氧需再增加时已难从血液中更多地摄取氧，只能依靠增加冠状动脉的血流量来提供。在正常情况下，冠状动脉循环有很大的储备，通过神经和体液的调节，其血流量可随身体的生理情况而有显著的变化，使冠状动脉的供血和心肌的需血两者保持着动态的平衡；在剧烈体力活动时，冠状动脉适当地扩张，血流量可增加到休息时的6～7倍。决定心肌耗氧量的主要因素包括心率、心肌收缩力和心室壁张力，临床上常以“心率×收缩压”估计心肌耗氧量，心肌供氧量取决于冠状动脉血流量和血液的携氧能力。冠状动脉固定狭窄或微血管阻力增加可导致冠状动脉血流减少，由于冠状动脉血流灌注主要发生在舒张期，心率增加时导致的舒张期缩短及各种原因导致的舒张压降低也显著影响冠状动脉灌注。即使冠状动脉血流灌注正常，严重贫血时心肌氧供也可显著降低。

当冠状动脉管腔存在显著的固定狭窄（>50%～75%），安静时尚能代偿，而运动、心动过速、情绪激动造成心肌需氧量增加时，可导致短暂的心肌供氧和需氧间的不平衡，称为“需氧增加性心肌缺血（demand ischemia）”，这是引起大多数慢性稳定型心绞痛发作的机制。另一些情况下，由于不稳定性粥样硬化斑块发生破裂、糜烂或出血，继发血小板聚集或血栓形成导致管腔狭窄程度急剧加重，或冠状动脉发生痉挛，均可使心肌氧供应减少，清除代谢产物也发生障碍，称之为“供氧减少性心肌缺血（supply ischemia）”，这是引起ACS的主要原因。但在许多情况下，心肌缺氧是需氧量增加和供氧量减少两者共同作用的结果。

笔记

心肌缺血后，氧化代谢受抑，致使高能磷酸化合物储备降低，细胞功能随之发生改变。产生疼痛感觉的直接因素，可能是在缺血缺氧的情况下，心肌内积聚过多的代谢产物，如乳酸、丙酮酸、磷酸等酸性物质，或类似激肽的多肽类物质，刺激心脏内自主神经的传入纤维末梢，经1～5胸交感神经节和相应的脊髓段，传至大脑，产生疼痛感觉。这种痛觉反映在与自主神经进入水平相同脊髓段的脊神经所分布的区域，即胸骨后及两臂的前内侧与小指，尤其是在左侧，而多不直接在心脏部位。

第三节 稳定型心绞痛

稳定型心绞痛(stable angina pectoris)也称劳力性心绞痛，是在冠状动脉固定性严重狭窄基础上，由于心肌负荷的增加引起心肌急剧的、暂时的缺血缺氧的临床综合征。其特点为阵发性的前胸压榨性疼痛或憋闷感觉，主要位于胸骨后部，可放射至心前区和左上肢尺侧，常发生于劳力负荷增加时，持续数分钟，休息或用硝酸酯制剂后疼痛消失。疼痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周至数月内无明显变化。

【发病机制】

稳定型心绞痛的发病机制主要是冠状动脉存在固定狭窄或部分闭塞的基础上发生需氧量的增加。当冠脉狭窄或部分闭塞时，其扩张性减弱，血流量减少，对心肌的供血量相对比较固定，如心肌的血液供应减低到尚能应付心脏平时的需要，则休息时可无症状。在劳力、情绪激动、饱食、受寒等情况下，一旦心脏负荷突然增加，使心率增快、心肌张力和心肌收缩力增加等而致心肌氧耗量增加，而冠状动脉的供血却不能相应地增加以满足心肌对血液的需求时，即可引起心绞痛。

【病理解剖和病理生理】

稳定型心绞痛患者的冠状动脉造影显示：有1、2或3支冠脉管腔直径减少>70%的病变者分别各占25%左右，5%～10%有左冠脉主干狭窄，其余约15%患者无显著狭窄。后者提示患者的心肌血供和氧供不足，可能是冠脉痉挛、冠脉循环的小动脉病变、血红蛋白和氧的离解异常、交感神经过度活动、儿茶酚胺分泌过多或心肌代谢异常等所致。

患者在心绞痛发作之前，常有血压增高、心率增快、肺动脉压和肺毛细血管压增高的变化，反映心脏和肺的顺应性减低。发作时可有左心室收缩力和收缩速度降低、射血速度减慢、左心室收缩压下降、心搏量和心排血量降低、左心室舒张末期压和血容量增加等左心室收缩和舒张功能障碍的病理生理变化。左心室壁可呈收缩不协调或部分心室壁有收缩减弱的现象。

【临床表现】

(一)症状

心绞痛以发作性胸痛为主要临床表现，疼痛的特点为：

1. 部位 主要在胸骨体之后，可波及心前区，有手掌大小范围，甚至横贯前胸，界限不很清楚。常放射至左肩、左臂内侧达无名指和小指，或至颈、咽或下颌部。

2. 性质 胸痛常为压迫、发闷或紧缩性，也可有烧灼感，但不像针刺或刀扎样锐性痛，偶伴濒死的恐惧感觉。有些患者仅觉胸闷不适而非胸痛。发作时，患者往往被迫停止正在进行的活动，直至症状缓解。

3. 诱因 发作常由体力劳动或情绪激动(如愤怒、焦急、过度兴奋等)所诱发，饱食、寒冷、吸烟、心动过速、休克等亦可诱发。疼痛多发生于劳力或激动的当时，而不是在劳累之后。典型的心绞痛常在相似的条件下重复发生，但有时同样的劳力只在早晨而不在下午引起心绞痛，提示与晨间交感神经兴奋性增高等昼夜节律变化有关。

笔记

4. 持续时间 疼痛出现后常逐步加重，达到一定程度后持续一段时间，然后逐渐消失，心绞

痛一般持续数分钟至十余分钟，多为 3～5 分钟，很少超过半小时。

5. 缓解方式　一般在停止原来诱发症状的活动后即可缓解；舌下含用硝酸甘油等硝酸酯类药物也能在几分钟内使之缓解。

（二）体征

平时一般无异常体征。心绞痛发作时常见心率增快、血压升高、表情焦虑、皮肤冷或出汗，有时出现第四或第三心音奔马律。可有暂时性心尖部收缩期杂音，是乳头肌缺血以致功能失调引起二尖瓣关闭不全所致。

【辅助检查】

（一）实验室检查

血糖、血脂检查可了解冠心病危险因素；胸痛明显者需查血清心肌损伤标志物包括心肌肌钙蛋白 I 或 T、肌酸激酶（CK）及同工酶（CK-MB），以与 ACS 相鉴别；查血常规注意有无贫血；必要时检查甲状腺功能。

（二）心电图检查

1. 静息时心电图　约半数患者在正常范围，也可能有陈旧性心肌梗死的改变或非特异性 ST 段和 T 波异常，有时出现房室或束支传导阻滞或室性、房性期前收缩等心律失常。

2. 心绞痛发作时心电图　绝大多数患者可出现暂时性心肌缺血引起的 ST 段移位。因心内膜下心肌更容易缺血，故常见反映心内膜下心肌缺血的 ST 段压低（≥0.1mV），发作缓解后恢复。有时出现 T 波倒置。在平时有 T 波持续倒置的患者，发作时可变为直立（“假性正常化”）。T 波改变虽然对反映心肌缺血的特异性不如 ST 段压低，但如与平时心电图比较有明显差别，也有助于诊断（图 3-4-4）。

3. 心电图负荷试验　最常用的是运动负荷试验，增加心脏负荷以激发心肌缺血。运动方式主要为分级活动平板或踏车，其运动强度可逐步分期升级，前者较为常用，让受检查者迎着转动

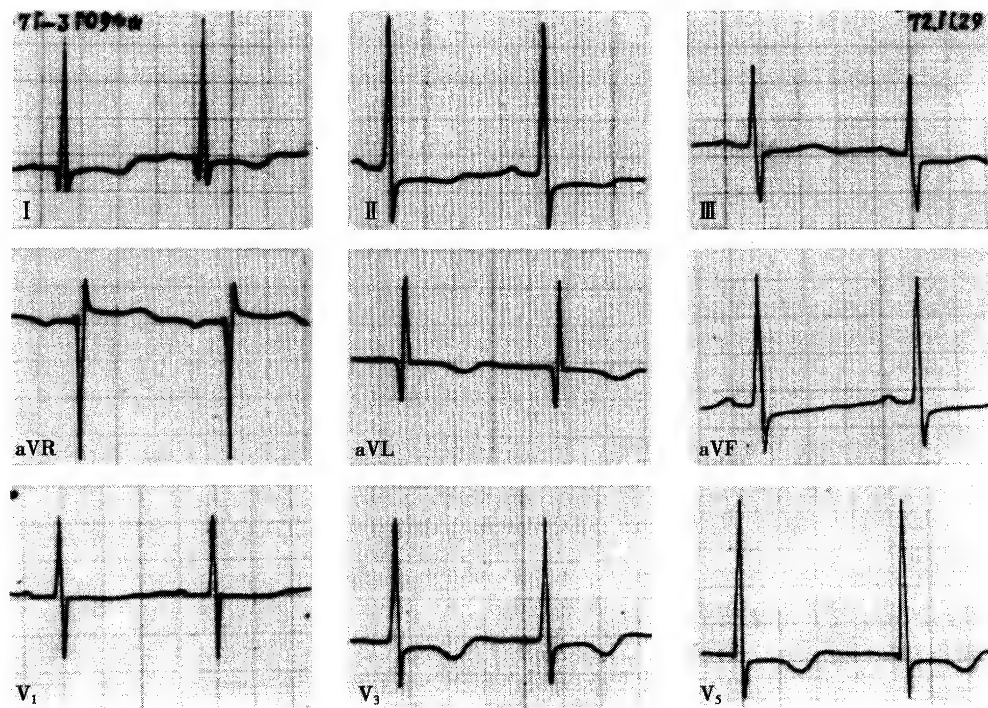


图 3-4-4　心绞痛发作时的心电图

Ⅰ、Ⅱ导联 ST 段压低，T 波倒置；Ⅲ导联 ST 段压低；aVF 导联 ST 段压低，T 波平坦；aVR 导联 ST 段抬高；aVL 导联 T 波倒置；V_3、V_5导联 ST 段压低，T 波倒置

笔记

的平板就地踏步。以达到按年龄预计可达到的最大心率(HRmax)或亚极量心率(85%～90%的最大心率)为负荷目标,前者称为极量运动试验,后者称为亚极量运动试验。运动中应持续监测心电图改变,运动前、运动中每当运动负荷量增加一次均应记录心电图,运动终止后即刻及此后每2分钟均应重复心电图记录直至心率恢复至运动前水平。心电图记录时应同步测定血压。运动中出现典型心绞痛,心电图改变主要以ST段水平型或下斜型压低≥0.1mV(J点后60～80ms)持续2分钟为运动试验阳性标准(图3-4-5)。运动中出现心绞痛、步态不稳,出现室性心动过速(接连3个以上室性期前收缩)或血压下降时,应立即停止运动。心肌梗死急性期、不稳定型心绞痛、明显心力衰竭、严重心律失常或急性疾病者禁作运动试验。本试验有一定比例的假阳性和假阴性,单纯运动心电图阳性或阴性结果不能作为诊断或排除冠心病的依据。

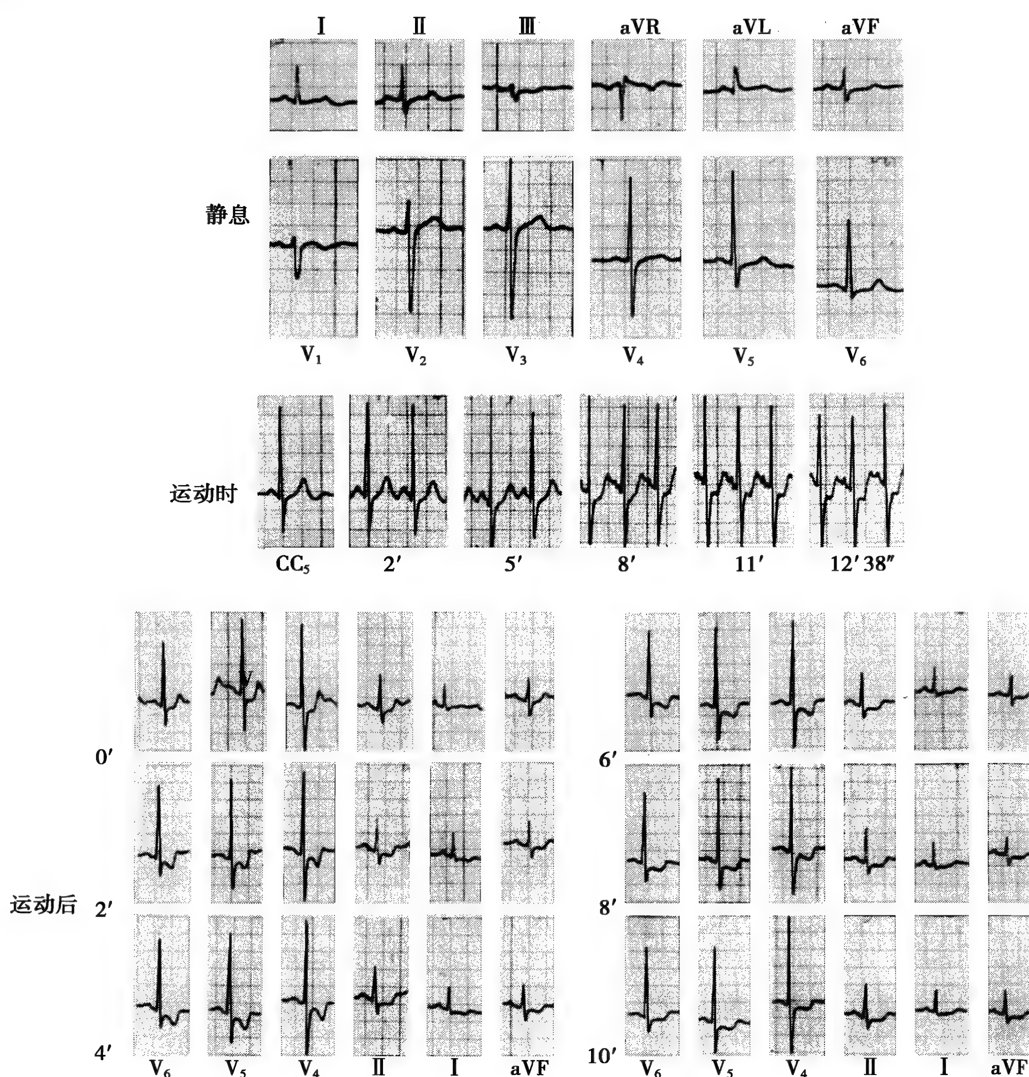


图3-4-5 心电图平板运动试验

静息时心电图示Ⅲ导联ST段压低,T波双相;aVF和V_6导联ST段压低;运动时CC_5导联ST段2min开始压低,12min38s时达到2.5mm;运动后Ⅰ、Ⅱ、aVF、V_4、V_5、V_6导联均出现ST段压低,T波双相或倒置,10min后仍未恢复,运动试验阳性

4. **心电图连续动态监测** Holter检查可连续记录并自动分析24小时(或更长时间)的心电图(双极胸导联或同步12导联),可发现心电图ST段、T波改变(ST-T)和各种心律失常,将出现异常心电图表现的时间与患者的活动和症状相对照。胸痛发作时相应时间的缺血性ST-T改变

笔记

有助于确定心绞痛的诊断,也可检出无痛性心肌缺血。

（三）放射性核素检查

1. 核素心肌显像及负荷试验 ^{201}Tl(铊)随冠状动脉血流很快被正常心肌细胞所摄取。静息时铊显像所示灌注缺损主要见于心肌梗死后瘢痕部位。在冠状动脉供血不足时,明显的灌注缺损仅见于运动后心肌缺血区。不能运动的患者可作药物负荷试验(包括双嘧达莫、腺苷或多巴酚丁胺),诱发缺血可取得与运动试验相似的效果。变异型心绞痛发作时心肌急性缺血区常显示特别明显的灌注缺损。近年来有用^{99m}Tc-MIBI 取代^{201}Tl 作心肌显像,可取得与之相似的良好效果,更便于临床推广应用(彩图 3-4-6)。

2. 放射性核素心腔造影 应用^{99m}Tc 进行体内红细胞标记,可得到心腔内血池显影。通过对心动周期中不同时相的显影图像分析,可测定左心室射血分数及显示心肌缺血区室壁局部运动障碍。

3. 正电子发射断层心肌显像(PET) 利用发射正电子的核素示踪剂如^{18}F、^{11}C、^{13}N 等进行心肌显像。除可判断心肌的血流灌注情况外,尚可了解心肌的代谢情况。通过对心肌血流灌注和代谢显像匹配分析可准确评估心肌的活力。

（四）多层螺旋 CT 冠状动脉成像(CTA)

进行冠状动脉二维或三维重建(图 3-4-7),用于判断冠脉管腔狭窄程度和管壁钙化情况,对判断管壁内斑块分布范围和性质也有一定意义。冠状动脉 CTA 有较高阴性预测价值,若未见狭窄病变,一般可不进行有创检查;但其对狭窄程度的判断仍有一定限度,特别当钙化存在时会显著影响判断。

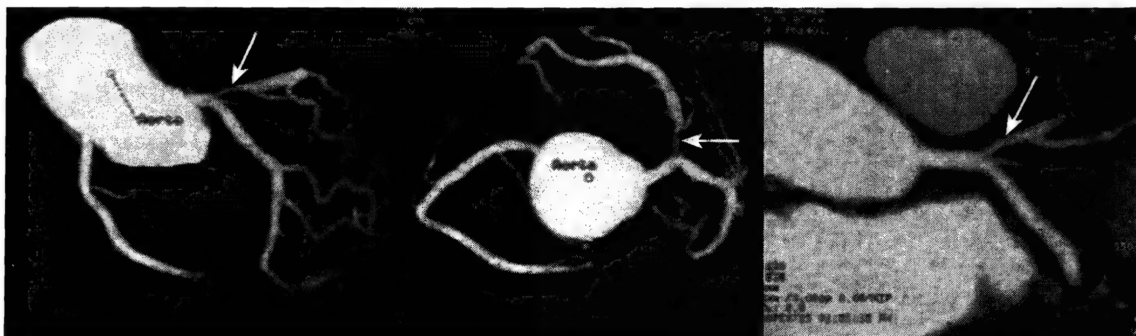


图 3-4-7 多层螺旋 CT 冠脉成像

箭头所示为左前降支近段病变,左、中、右图为不同角度所示

（五）超声心动图

多数稳定型心绞痛患者静息时超声心动图检查无异常,有陈旧性心肌梗死者或严重心肌缺血者二维超声心动图可探测到坏死区或缺血区心室壁的运动异常,运动或药物负荷超声心动图检查可以评价心肌灌注和存活性。超声心动图可测定左心室功能,射血分数降低者预后差。超声心动图还有助于发现其他需与冠脉狭窄导致的心绞痛相鉴别的疾病如梗阻性肥厚型心肌病、主动脉瓣狭窄等。

（六）冠脉造影

冠脉造影(图 3-4-8)为有创性检查手段,目前仍然是诊断冠心病较准确的方法。选择性冠脉造影是用特殊形状的心导管经股动脉、桡动脉或肱动脉送到主动脉根部,分别插入左、右冠状动脉口,注入少量含碘对比剂,在不同的投射方位下摄影可使左、右冠状动脉及其主要分支得到清楚的显影。可发现狭窄性病变的部位并估计其程度。冠脉狭窄根据直径变窄百分率分为四级:①Ⅰ级:25% ~49%;②Ⅱ级:50% ~74%;③Ⅲ级:75% ~99%(严重狭窄);④Ⅳ级:100%(完全闭塞)。一般认为,管腔直径减少 70% ~75% 以上会严重影响血供,部分 50% ~70% 者也

笔记

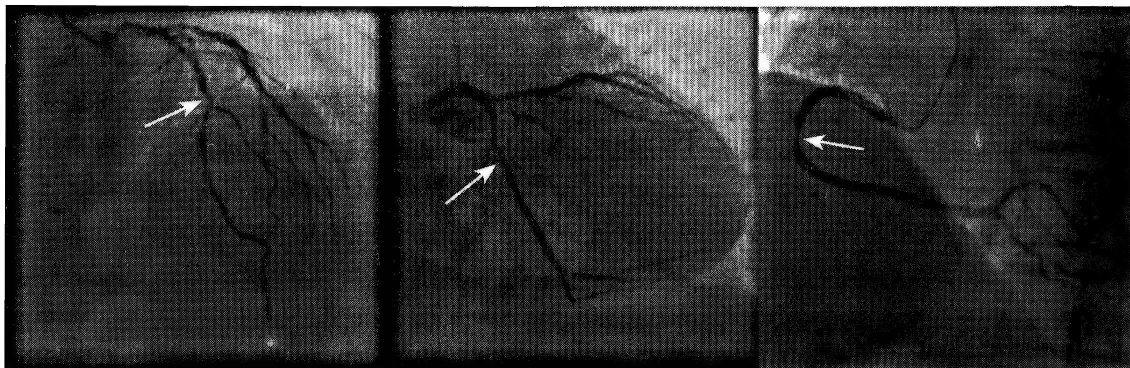


图3-4-8 选择性冠状动脉造影显像

左图为正头位（AP+CRA30°），箭头所示为左前降支中段的病变部位；中图为右前斜足位（RAO30°+CAU30°），箭头所示为左回旋支近中段的病变部位；右图为左前斜位（LAO45°），箭头所示为右冠状动脉中段病变部位

有缺血意义。

（七）其他检查

胸部X线检查对稳定型心绞痛并无特异的诊断意义，一般情况下都是正常的，但有助于了解其他心肺疾病的情况，如有无心脏增大、充血性心力衰竭等，帮助鉴别诊断。磁共振显像（MRI）冠脉造影也已用于冠脉的显像。冠脉内血管镜检查、冠脉内超声显像（IVUS，图3-4-9）、冠脉内光学相干断层显像（OCT）以及冠脉血流储备分数测定（FFR）等也可用于冠心病的诊断并有助于指导介入或药物治疗。

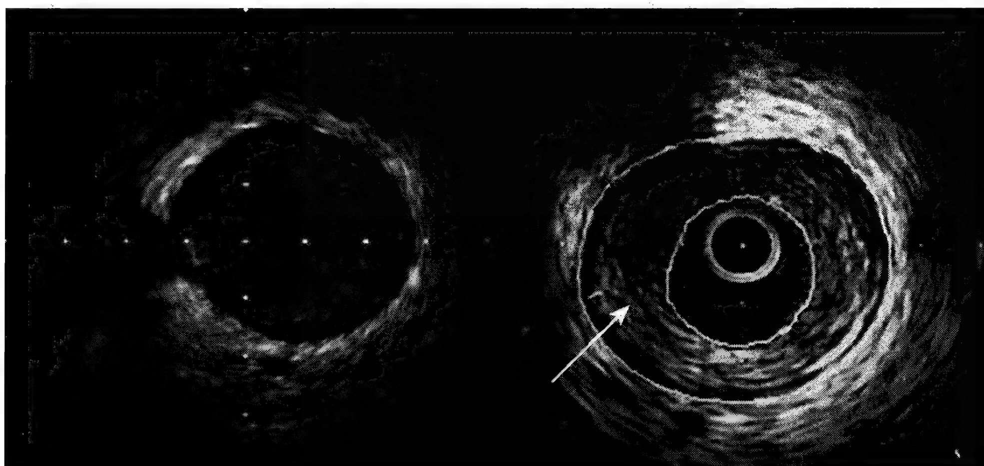


图3-4-9 冠状动脉内超声显像

左图为基本正常节段血管；右图为冠状动脉粥样硬化病变部位，箭头所示为斑块，内圈为管腔横断面，外圈为外弹力膜，两圈之间的环形区域为粥样硬化斑块

【诊断和鉴别诊断】

根据典型心绞痛的发作特点，结合年龄和存在冠心病危险因素，除外其他原因所致的心绞痛，一般即可建立诊断。心绞痛发作时心电图检查可见ST-T改变，症状消失后心电图ST-T改变亦逐渐恢复，支持心绞痛诊断。未捕捉到发作时心电图者可行心电图负荷试验。冠状动脉CTA有助于无创性评价冠脉管腔狭窄程度及管壁病变性质和分布，冠状动脉造影可以明确冠状动脉病变的严重程度，有助于诊断和决定进一步治疗。

加拿大心血管病学会（CCS）把心绞痛严重度分为四级。

笔记

Ⅰ级：一般体力活动（如步行和登楼）不受限，仅在强、快或持续用力时发生心绞痛。

Ⅱ级：一般体力活动轻度受限。快步、饭后、寒冷或刮风中、精神应激或醒后数小时内发作心绞痛。一般情况下平地步行200m以上或登楼一层以上受限。

Ⅲ级：一般体力活动明显受限，一般情况下平地步行200m内，或登楼一层引起心绞痛。

Ⅳ级：轻微活动或休息时即可发生心绞痛。

鉴别诊断要考虑下列情况。

（一）急性冠状动脉综合征

UA的疼痛部位、性质、发作时心电图改变等与稳定型心绞痛相似，但发作的劳力性诱因不如稳定型心绞痛典型，常在休息或较轻微活动下即可诱发，1个月内新发的或明显恶化的劳力性心绞痛也属于UA；心肌梗死的疼痛部位与稳定型心绞痛相仿，但性质更剧烈，持续时间多超过30分钟，可长达数小时，可伴有心律失常、心力衰竭或（和）休克，含用硝酸甘油多不能缓解，心电图常有典型的动态演变过程。实验室检查示心肌坏死标记物（肌红蛋白、肌钙蛋白I或T、CK-MB等）增高；可有白细胞计数增高和红细胞沉降率增快。

（二）其他疾病引起的心绞痛

包括严重的主动脉瓣狭窄或关闭不全、风湿性冠脉炎、梅毒性主动脉炎引起冠脉口狭窄或闭塞、肥厚型心肌病、X综合征等，要根据其他临床表现来进行鉴别。其中X综合征多见于女性，心电图负荷试验常阳性，但冠脉造影无狭窄病变且无冠脉痉挛证据，预后良好，被认为是冠脉系统微循环功能不良所致。

（三）肋间神经痛和肋软骨炎

前者疼痛常累及1～2个肋间，但并不一定局限在胸前，为刺痛或灼痛，多为持续性而非发作性，咳嗽、用力呼吸和身体转动可使疼痛加剧，沿神经行径处有压痛，手臂上举活动时局部有牵拉疼痛；后者则在肋软骨处有压痛。

（四）心脏神经症

患者常诉胸痛，但为短暂（几秒钟）的刺痛或持久（几小时）的隐痛，患者常喜欢不时地吸一大口气或作叹息性呼吸。胸痛部位多在左胸乳房下心尖部附近，或经常变动。症状多于疲劳之后出现，而非疲劳当时，作轻度体力活动反觉舒适，有时可耐受较重的体力活动而不发生胸痛或胸闷。含用硝酸甘油无效或在10多分钟后才“见效”，常伴有心悸、疲乏、头昏、失眠及其他神经症的症状。

（五）不典型疼痛

还需与反流性食管炎等食管疾病、膈疝、消化性溃疡、肠道疾病、颈椎病等相鉴别。

【预后】

稳定型心绞痛患者大多数能生存很多年，但有发生急性心肌梗死或猝死的危险。有室性心律失常或传导阻滞者预后较差，合并有糖尿病者预后明显差于无糖尿病者。决定预后的主要因素为冠脉病变累及心肌供血的范围和心功能。左冠脉主干病变最为严重，据国外统计，既往年病死率可高达30%左右，此后依次为3支、2支与单支病变。左前降支病变一般较其他两支冠状动脉病变预后差。左心室造影、超声心动图或核素心室腔显影所示射血分数降低和室壁运动障碍也有预后意义。

心电图运动试验中ST段压低≥3mm且发生于低运动量和心率每分钟不到120次时，或伴有血压下降者，常提示三支或左主干病变引起的严重心肌缺血。

【防治】

预防主要在于预防动脉粥样硬化的发生和治疗已存在的动脉粥样硬化病变。稳定型心绞痛的治疗原则是改善冠脉血供和降低心肌耗氧以改善患者症状，提高生活质量，同时治疗冠脉粥样硬化，预防心肌梗死和死亡，以延长生存期。

笔记

（一）发作时的治疗

1. 休息 发作时立刻休息，一般患者在停止活动后症状即逐渐消失。

2. 药物治疗 较重的发作，可使用作用较快的硝酸酯制剂。这类药物除扩张冠脉，降低阻力，增加冠脉循环的血流量外，还通过对周围血管的扩张作用，减少静脉回流心脏的血量，降低心室容量、心腔内压、心排血量和血压，减低心脏前后负荷和心肌的需氧，从而缓解心绞痛。

（1）硝酸甘油（nitroglycerin）：可用0.5mg，置于舌下含化，1～2分钟即开始起作用，约半小时后作用消失。延迟见效或完全无效时提示患者并非患冠心病或为严重的冠心病。与各种硝酸酯一样，副作用有头痛、面色潮红、心率反射性加快和低血压等，第一次含用硝酸甘油时，应注意可能发生体位性低血压。

（2）硝酸异山梨酯（isosorbide dinitrate）：可用5～10mg，舌下含化，2～5分钟见效，作用维持2～3小时。还有供喷雾吸入用的制剂。

（二）缓解期的治疗

1. 生活方式的调整 宜尽量避免各种确知足以诱致发作的因素。调节饮食，特别是一次进食不应过饱；戒烟限酒；调整日常生活与工作量；减轻精神负担；保持适当的体力活动，但以不致发生疼痛症状为度；一般不需卧床休息。

2. 药物治疗

（1）改善缺血、减轻症状的药物

①β受体拮抗剂：能抑制心脏β肾上腺素能受体，减慢心率、减弱心肌收缩力、降低血压，从而降低心肌耗氧量以减少心绞痛发作和增加运动耐量。用药后要求静息心率降至55～60次/分，严重心绞痛患者如无心动过缓症状，可降至50次/分。推荐使用无内在拟交感活性的选择性β_1受体拮抗剂。β受体拮抗剂的使用剂量应个体化，从较小剂量开始，逐级增加剂量，以能缓解症状，心率不低于50次/分为宜。临床常用的β受体拮抗剂包括美托洛尔普通片（25～100mg，每日2次口服）、美托洛尔缓释片（47.5～190mg，每日1次口服）和比索洛尔（5～10mg，每日1次口服）等。

有严重心动过缓和高度房室传导阻滞、窦房结功能紊乱、有明显的支气管痉挛或支气管哮喘的患者，禁用β受体拮抗剂。外周血管疾病及严重抑郁是应用β受体拮抗剂的相对禁忌证。慢性肺心病的患者可小心使用高度选择性的β_1受体拮抗剂。

②硝酸酯类药：为内皮依赖性血管扩张剂，能减少心肌需氧和改善心肌灌注，从而减低心绞痛发作的频率和程度，增加运动耐量。缓解期常用的硝酸酯类药物包括硝酸甘油（皮肤贴片5mg，每日1次，注意要定时揭去）、二硝酸异山梨酯（普通片5～20mg，每日3～4次口服；缓释片20～40mg，每日1～2次口服）和单硝酸异山梨酯（普通片20mg，每日2次口服；缓释片40～60mg，每日1次口服）等。每天用药时应注意给予足够的无药间期，以减少耐药性的发生。

硝酸酯类药物的不良反应包括头痛、面色潮红、心率反射性加快和低血压等。

③钙通道阻滞剂：本类药物抑制钙离子进入细胞内，也抑制心肌细胞兴奋-收缩偶联中钙离子的利用。因而抑制心肌收缩，减少心肌氧耗；扩张冠脉，解除冠脉痉挛，改善心内膜下心肌的供血；扩张周围血管，降低动脉压，减轻心脏负荷；还降低血黏度，抗血小板聚集，改善心肌的微循环。更适用于同时有高血压的患者。常用制剂有：维拉帕米（普通片40～80mg，每日3次；缓释片240mg，每日1次）、硝苯地平（控释片30mg，每日1次）、氨氯地平（5～10mg，每日1次）、地尔硫䓬（普通片30～60mg，每日3次；缓释片90mg，每日1次），副作用有头痛、头晕、失眠等。

外周水肿、便秘、心悸、面部潮红是所有钙通道阻滞剂常见的副作用，低血压也时有发生，其他不良反应还包括头痛、头晕、虚弱无力等。地尔硫䓬和维拉帕米能减慢房室传导，常用于伴有房颤或房扑的心绞痛患者，这两种药不能应用于已有严重心动过缓、高度房室传导阻滞和病态

笔记

窦房结综合征的患者。

④其他：曲美他嗪（20～60mg，每日3次）通过抑制脂肪酸氧化和增加葡萄糖代谢，提高氧的利用效率而治疗心肌缺血；尼可地尔（2mg，每日3次）是一种钾通道开放剂，与硝酸酯类制剂具有相似药理特性，对稳定型心绞痛治疗可能有效。中医中药治疗目前以“活血化瘀”、“芳香温通”和“祛痰通络”法最为常用。此外，针刺或穴位按摩治疗也可能有一定疗效。

（2）预防心肌梗死，改善预后的药物

①阿司匹林：通过抑制环氧化酶和血栓烷 A_2 的合成达到抗血小板聚集的作用，所有患者只要没有用药禁忌证都应该服用。阿司匹林的最佳剂量范围为75～150mg/d。其主要不良反应为胃肠道出血或对阿司匹林过敏，不能耐受阿司匹林的患者可改用氯吡格雷作为替代治疗。

②氯吡格雷：通过选择性不可逆的抑制血小板二磷酸腺苷（ADP）受体而阻断ADP依赖激活的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物，有效地减少ADP介导的血小板激活和聚集。主要用于支架植入以后及阿司匹林有禁忌证的患者。该药起效快，顿服300mg后2小时即能达到有效血药浓度。常用维持剂量为75mg，每日1次。

③β受体拮抗剂：除降低心肌氧耗、改善心肌缺血、减少心绞痛发作外，冠心病患者长期接受β受体拮抗剂治疗，可显著降低死亡等心血管事件。

④他汀类药物：他汀类药物能有效降低TC和LDL-C，还有延缓斑块进展、稳定斑块和抗炎等调脂以外的作用。所有冠心病患者，无论其血脂水平如何，均应给予他汀类药物，并根据目标LDL-C水平调整剂量。临床常用的他汀类药物包括辛伐他汀（20～40mg，每晚1次）、阿托伐他汀（10～80mg，每日1次）、普伐他汀（20～40mg，每晚1次）、氟伐他汀（40～80mg，每晚1次）、瑞舒伐他汀（5～20mg，每晚1次）等。

他汀类药物的总体安全性很高，但在应用时仍应注意监测转氨酶及肌酸激酶等生化指标，及时发现药物可能引起的肝脏损害和肌病，尤其是在采用大剂量他汀药物进行强化调脂治疗时，更应注意监测药物的安全性。

⑤ACEI或ARB：可以使冠心病患者的心血管死亡、非致死性心肌梗死等主要终点事件的相对危险性显著降低。在稳定型心绞痛患者中，合并高血压、糖尿病、心力衰竭或左心室收缩功能不全的高危患者建议使用ACEI。临床常用的ACEI类药物包括卡托普利（12.5～50mg，每日3次）、依那普利（5～10mg，每日2次）、培哚普利（4～8mg，每日1次）、雷米普利（5～10mg，每日1次）、贝那普利（10～20mg，每日1次）、赖诺普利（10～20mg，每日1次）等。不能耐受ACEI类药物者可使用ARB类药物。

3. 血管重建治疗

（1）经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）：PCI是指一组经皮介入技术，包括经皮球囊冠状动脉成形术（PTCA）、冠状动脉支架植入术和粥样斑块消蚀技术等。自1977年首例PTCA应用于临床以来，PCI术成为冠心病治疗的重要手段。以往的临床观察显示，与内科保守疗法相比，PCI术能使患者的生活质量提高（活动耐量增加），但是心肌梗死的发生和死亡率无显著差异，再狭窄和支架内血栓是影响其疗效的主要因素。随着新技术的出现，尤其是新型药物洗脱支架及新型抗血小板药物的应用，冠状动脉介入治疗的效果也有提高，不仅可以改善生活质量，而且可以明显降低高危患者的心肌梗死发生率和死亡率。

（2）冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass graft，CABG）：CABG通过取患者自身的大隐静脉作为旁路移植材料，一端吻合在主动脉，另一端吻合在有病变的冠状动脉段的远端；或游离内乳动脉与病变冠状动脉远端吻合，引主动脉的血流以改善病变冠状动脉所供血心肌的血流供应。术后心绞痛症状改善者可达80%～90%，且65%～85%的患者生活质量有所提高。这种手术创伤较大有一定的风险，虽然随手术技能及器械等方面的改进，手术成功率已大大提高，但仍有1%～4%围术期死亡率，死亡率与患者术前冠脉病变、心功能状态及有无其他并发症有关。

笔记

此外，术后移植的血管还可能闭塞，因此应个体化权衡利弊，慎重选择手术适应证。

PCI 或 CABG 术的选择需要根据冠状动脉病变的情况和患者对开胸手术的耐受程度及患者的意愿等综合考虑，对全身情况能耐受开胸手术者，左主干合并 2 支以上冠脉病变（尤其是病变复杂程度评分较高者），或多支血管病变合并糖尿病者，CABG 应为首选。

【预防】

对稳定型心绞痛除用药物防止心绞痛再次发作外，应从阻止或逆转粥样硬化病情进展，预防心肌梗死等方面综合考虑以改善预后，具体内容请参考本章第四节。

第四节 急性冠状动脉综合征

ACS 是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征，主要包括 UA、NSTEMI 以及 STEMI。动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内血栓形成，被认为是大多数 ACS 发病的主要病理基础。血小板激活在其发病过程中起着非常重要的作用。

一、不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死

UA/NSTEMI 是由于动脉粥样斑块破裂或糜烂，伴有不同程度的表面血栓形成、血管痉挛及远端血管栓塞所导致的一组临床症状，合称为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征（non-ST segment elevation acute coronary syndrome，NSTEACS）。UA/NSTEMI 的病因和临床表现相似但程度不同，主要不同表现在缺血严重程度以及是否导致心肌损害。

UA 没有 STEMI 的特征性心电图动态演变的临床特点，根据临床表现可以分为以下三种（表 3-4-1）

表 3-4-1 三种临床表现的不稳定型心绞痛

静息型心绞痛（rest angina pectoris）	发作于休息时，持续时间通常>20 分钟
初发型心绞痛（new-onset angina pectoris）	通常在首发症状 1～2 个月内、很轻的体力活动可诱发（程度至少达 CCS Ⅲ级）
恶化型心绞痛（accelerated angina pectoris）	在相对稳定的劳力性心绞痛基础上心绞痛逐渐增强（疼痛更剧烈、时间更长或更频繁，按 CCS 分级至少增加Ⅰ级水平，程度至少 CCS Ⅲ级）

少部分 UA 患者心绞痛发作有明显的诱发因素：①增加心肌氧耗：感染、甲状腺功能亢进或心律失常；②减少冠状动脉血流：低血压；③血液携氧能力下降：贫血和低氧血症。以上情况称为继发性 UA（secondary UA）。变异型心绞痛（variant angina pectoris）特征为静息心绞痛，表现为一过性 ST 段动态改变（抬高），是 UA 的一种特殊类型，其发病机制为冠状动脉痉挛；不过，部分冠状动脉痉挛导致的心肌缺血在心电图上可表现为 ST 段压低。

【病因和发病机制】

UA/NSTEMI 病理特征为不稳定粥样硬化斑块破裂或糜烂基础上血小板聚集、并发血栓形成、冠状动脉痉挛收缩、微血管栓塞导致急性或亚急性心肌供氧的减少和缺血加重。虽然也可因劳力负荷诱发，但劳力负荷中止后胸痛并不能缓解。其中，NSTEMI 常因心肌严重的持续性缺血导致心肌坏死，病理上出现灶性或心内膜下心肌坏死。

【临床表现】

（一）症状

UA 患者胸部不适的性质与典型的稳定型心绞痛相似，通常程度更重，持续时间更长，可达数十分钟，胸痛在休息时也可发生。如下临床表现有助于诊断 UA：诱发心绞痛的体力活动阈值

笔记

突然或持久降低;心绞痛发生频率、严重程度和持续时间增加;出现静息或夜间心绞痛;胸痛放射至附近的或新的部位;发作时伴有新的相关症状,如出汗、恶心、呕吐、心悸或呼吸困难。常规休息或舌下含服硝酸甘油只能暂时甚至不能完全缓解症状。但症状不典型者也不少见,尤其在老年女性和糖尿病患者中多见。

（二）体征

体检可发现一过性第三心音或第四心音,以及由于二尖瓣反流引起的一过性收缩期杂音,这些非特异性体征也可出现在稳定型心绞痛和心肌梗死患者,但详细的体格检查可发现潜在的加重心肌缺血的因素,并成为判断预后非常重要的依据。

【实验室和辅助检查】

（一）心电图

心电图不仅可以帮助诊断,而且根据其异常的严重程度和范围可以提供预后信息。症状发作时的心电图尤其有意义,与之前心电图对比,可提高心电图异常的诊断价值。大多数患者胸痛发作时有一过性 ST 段(抬高或压低)和 T 波(低平或倒置)改变,其中 ST 段的动态改变(≥0.1mV 的抬高或压低)是严重冠状动脉疾病的表现,可能会发生急性心肌梗死或猝死。不常见的心电图表现为 U 波的倒置。

通常上述心电图动态改变可随着心绞痛的缓解而完全或部分消失。若心电图改变持续 12 小时以上,则提示 NSTEMI 的可能。若患者具有稳定型心绞痛的典型病史或冠心病诊断明确(既往有心肌梗死,冠状动脉造影提示狭窄或非侵入性试验阳性),即使没有心电图改变,也可以根据临床表现作出 UA 的诊断。

（二）连续心电监护

一过性急性心肌缺血并不一定表现为胸痛,出现胸痛症状前就可发生心肌缺血。连续的心电监测可发现无症状或心绞痛发作时的 ST 段改变。在广泛应用阿司匹林和肝素之前,超过 60% 的患者曾有无症状的 ST 段压低;应用阿司匹林和肝素治疗后,短暂的 ST 段偏移的检出率下降至 5% ~20%。连续 24 小时心电监测发现,85% ~90% 的心肌缺血可不伴有心绞痛症状。

（三）冠状动脉造影和其他侵入性检查

冠状动脉造影能提供详细的血管相关信息,帮助指导治疗并评价预后。在长期稳定型心绞痛基础上出现的 UA 患者常有多支冠状动脉病变,而新发作的静息心绞痛患者可能只有单支冠状动脉病变。在所有的 UA 患者中,3 支血管病变占 40%,2 支血管病变占 20%,左冠状动脉主干病变约占 20%,单支血管病变约占 10%,没有明显血管狭窄占 10%。在冠状动脉造影正常或无阻塞性病变的 UA 患者中,有些患者的心绞痛诊断可能为误诊;在另外一些患者中,胸痛可能为冠脉痉挛、冠脉内血栓自发性溶解、微循环灌注障碍所致。

冠脉内超声显像和光学相干断层显像可以准确提供斑块分布、性质、大小和有否斑块破溃及血栓形成等更准确的粥样硬化斑块信息。

（四）心脏标志物检查

心脏肌钙蛋白(cTn)T 及 I 较传统的 CK 和 CK-MB 更为敏感、更可靠,根据最新的欧洲和美国心肌梗死新定义,在症状发生后 24 小时内,cTn 的峰值超过正常对照值的 99 个百分位需考虑 NSTEMI 的诊断。另外,cTn 阴性者需考虑由于骨骼肌损伤所导致的 CK-MB 升高。临床上 UA 的诊断主要依靠临床表现以及发作时心电图 ST-T 的动态改变,如 cTn 阳性意味该患者已发生少量心肌损伤,相比 cTn 阴性的患者其预后较差。

（五）其他检查

胸部 X 线、心脏超声和放射性核素检查的结果和稳定型心绞痛患者的结果相似,但阳性发现率会更高。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

根据病史典型的心绞痛症状、典型的缺血性心电图改变(新发或一过性 ST 段压低≥0.1mV,或 T 波倒置≥0.2mV)以及心肌损伤标记物(cTnT、cTnI 或 CK-MB)测定,可以作出 UA/NSTEMI 诊断。诊断未明确的不典型的患者而病情稳定者,可以在出院前作负荷心电图或负荷超声心动图、核素心肌灌注显像、冠状动脉造影等检查。冠状动脉造影仍是诊断冠心病的重要方法,可以直接显示冠状动脉狭窄程度,对决定治疗策略有重要意义。尽管 UA/NSTEMI 的发病机制类似急性 STEMI,但两者的治疗原则有所不同,因此需要鉴别诊断,见本节“急性 STEMI”部分。与其他疾病的鉴别诊断参见“稳定型心绞痛”部分。

【危险分层】

UA/NSTEMI 患者临床表现严重程度不一,主要是由于基础的冠状动脉粥样病变的严重程度和病变累及范围不同,同时形成急性血栓(进展至急性 STEMI)的危险性不同。为选择个体化的治疗方案,必须尽早进行危险分层。GRACE 风险模型纳入了年龄、充血性心力衰竭史、心肌梗死史、静息时心率、收缩压、血清肌酐、心电图 ST 段偏离、心肌损伤标志物升高以及是否行血运重建等参数,可用于 UA/NASTEMI 的风险评估。

Braunwald 根据心绞痛的特点和基础病因,对 UA 提出以下分级(Braunwald 分级)(表 3-4-2)。详细的危险分层根据患者的年龄、心血管危险因素、心绞痛严重程度和发作时间、心电图、心脏损伤标志物和有无心功能改变等因素作出(表 3-4-3)。

表 3-4-2 不稳定型心绞痛严重程度分级(Braunwald 分级)

严重程度	定 义	一年内死亡或心肌梗死发生率(%)
Ⅰ级	严重的初发型心绞痛或恶化型心绞痛,无静息疼痛	7.3%
Ⅱ级	亚急性静息型心绞痛(一个月内发生过,但 48 小时内无发作)	10.3%
Ⅲ级	急性静息型心绞痛(在 48 小时内有发作)	10.8%
临床环境		
A	继发性心绞痛,在冠状动脉狭窄基础上,存在加剧心肌缺血的冠状动脉以外的疾病	14.1%
B	原发性心绞痛,无加剧心肌缺血的冠状动脉以外的疾病	8.5%
C	心肌梗死后心绞痛,心肌梗死后两周内发生的不稳定型心绞痛	18.5%

表 3-4-3 不稳定型心绞痛患者死亡或非致死性心肌梗死的短期危险分层

项目	高度危险性(至少具备下列一条)	中度危险性(无高度危险特征但具备下列任何一条)	低度危险性(无高度、中度危险特征但具备下列任何一条)
病史	缺血性症状在 48 小时内恶化	既往心肌梗死,或脑血管疾病,或冠状动脉旁路移植术,或使用阿司匹林	
疼痛特点	长时间(>20 分钟)静息性胸痛	长时间(>20 分钟)静息胸痛目前缓解,并有高度或中度冠心病可能。静息胸痛(<20 分钟)或因休息或舌下含服硝酸甘油缓解	过去 2 周内新发 CCS 分级Ⅲ级或Ⅳ级心绞痛,但无长时间(>20 分钟)静息性胸痛,有中度或高度冠心病可能

笔记

续表

项目	高度危险性（至少具备下列一条）	中度危险性（无高度危险特征但具备下列任何一条）	低度危险性（无高度、中度危险特征但具备下列任何一条）
临床表现	缺血引起的肺水肿，新出现二尖瓣关闭不全杂音或原杂音加重，S_3或新出现啰音或原啰音加重，低血压、心动过缓、心动过速，年龄>75岁	年龄>70岁	
心电图	静息性心绞痛伴一过性ST段改变（>0.05mV），新出现束支传导阻滞或新出现的持续性心动过速	T波倒置>0.2mV，病理性Q波	胸痛期间心电图正常或无变化
心脏标记物	明显增高（即cTnT>0.1μg/L）	轻度增高（即cTnT>0.01，但<0.1μg/L）	正常

【治疗】

（一）治疗原则

UA/NSTEMI是严重、具有潜在危险的疾病，其治疗主要有两个目的：即刻缓解缺血和预防严重不良反应后果（即死亡或心肌梗死或再梗死）。其治疗包括抗缺血治疗、抗血栓治疗和根据危险度分层进行有创治疗。

对可疑UA者的第一步关键性治疗就是在急诊室作出恰当的检查评估，按轻重缓急送至适当的部门治疗，并立即开始抗栓和抗心肌缺血治疗；心电图和心肌标志物正常的低危患者在急诊经过一段时间治疗观察后可进行运动试验，若运动试验结果阴性，可以考虑出院继续药物治疗，反之大部分UA患者应入院治疗。对于进行性缺血且对初始药物治疗反应差的患者，以及血液动力学不稳定的患者，均应入心脏监护室（CCU）加强监测和治疗。

（二）一般治疗

患者应立即卧床休息，消除紧张情绪和顾虑，保持环境安静，可以应用小剂量的镇静剂和抗焦虑药物，约半数患者通过上述处理可减轻或缓解心绞痛。对于有发绀、呼吸困难或其他高危表现患者，给予吸氧，监测血氧饱和度（SaO_2），维持SaO_2>90%。同时积极处理可能引起心肌耗氧量增加的疾病，如感染、发热、甲状腺功能亢进、贫血、低血压、心力衰竭、低氧血症、肺部感染和快速型心律失常（增加心肌耗氧量）和严重的缓慢型心律失常（减少心肌灌注）。

（三）药物治疗

1. 抗心肌缺血药物　主要目的是为减少心肌耗氧量（减慢心率、降低血压或减弱左心室收缩力）或扩张冠状动脉，缓解心绞痛发作。

（1）硝酸酯类药物：硝酸酯类药物扩张静脉，降低心脏前负荷，并降低左心室舒张末压、降低心肌耗氧量，改善左心室局部和整体功能。此外，硝酸酯类药物可扩张正常和粥样硬化的冠状动脉，缓解心肌缺血。心绞痛发作时，可舌下含服硝酸甘油，每次0.5mg，必要时每间隔3～5分钟可以连用3次，若仍无效，可静脉应用硝酸甘油或硝酸异山梨酯。静脉应用硝酸甘油以5～10μg/min开始，持续滴注，每5～10分钟增加10μg/min，直至症状缓解或出现明显副作用（头痛或低血压，收缩压低于90mmHg或相比用药前平均动脉压下降30mmHg），200μg/min为一般最大推荐剂量。目前建议静脉应用硝酸甘油，在症状消失12～24小时后改用口服制剂。在持续静脉应用硝酸甘油24～48小时内可出现药物耐受。常用的口服硝酸酯类药物包括硝酸异山梨

笔记

酯和5-单硝酸异山梨酯。

（2） β受体拮抗剂：主要作用于心肌的 β_1 受体而降低心肌耗氧量，减少心肌缺血反复发作，减少心肌梗死的发生，对改善近、远期预后均有重要作用。应尽早用于所有无禁忌证的UA/NSTEMI患者。少数高危患者，可先静脉使用，后改口服；中度或低度危险患者主张直接口服。对于已服用硝酸酯或钙通道阻滞剂仍发生UA/NSTEM的患者加用β受体拮抗剂可减少有症状和无症状心肌缺血发作的频度和持续时间。

建议选择具有心脏 β_1 受体选择性的药物如美托洛尔和比索洛尔。艾司洛尔是一种快速作用的β受体拮抗剂，可以静脉使用，安全而有效，甚至可用于左心功能减退的患者，药物作用在停药后20分钟内消失。口服β受体拮抗剂的剂量应个体化，可调整到患者安静时心率50～60次/分。在已服用β受体拮抗剂仍发生UA的患者，除非存在禁忌证，否则无需停药。

（3） 钙通道阻滞剂：可有效减轻心绞痛症状，可以作为治疗持续性心肌缺血的次选药物。钙通道阻滞剂为血管痉挛性心绞痛的首选药物，能有效降低心绞痛的发生率。足量β受体拮抗剂与硝酸酯类药物治疗后仍不能控制缺血症状的患者可口服长效钙通道阻滞剂。钙通道阻滞剂与β受体拮抗剂联合应用或两者与硝酸酯类药物联合应用，可有效减轻胸痛，减少近期死亡的危险，减少急性心肌梗死和急诊冠状动脉手术的需要。但大规模临床试验荟萃分析表明，钙通道阻滞剂单独应用于UA不能预防急性心肌梗死的发生和减低病死率；此外，对心功能不全的患者，应用β受体拮抗剂以后加用钙通道阻滞剂应特别谨慎。维拉帕米和β受体拮抗剂均有负性传导作用，不宜联合使用。

2. 抗血小板治疗

（1） 阿司匹林：除非有禁忌证，所有UA/NSTEMI患者均应尽早使用阿司匹林，首次口服非肠溶制剂或嚼服肠溶制剂300mg，随后75～100mg，每日一次长期维持。

（2） ADP受体拮抗剂：通过阻断血小板的 P_2Y_{12} 受体抑制ADP诱导的血小板活化，与阿司匹林的作用机制不同，联合应用可以提高抗血小板疗效。UA/NSTEMI患者建议联合使用阿司匹林和ADP受体拮抗剂，维持12个月。第一代ADP受体拮抗剂包括噻氯吡啶和氯吡格雷，不可逆抑制ADP受体，噻氯吡啶250mg，2次/日，但由于其骨髓抑制等严重副作用已经很少使用。氯吡格雷首剂可用300～600mg的负荷量，随后75mg，1次/日，副作用小，作用快，已代替噻氯吡啶或用于不能耐受阿司匹林的患者作为长期使用，以及植入支架术后和阿司匹林联用。新一代ADP受体拮抗剂包括普拉格雷（prasugrel）和替格瑞洛（ticagrelor），普拉格雷不可逆抑制ADP受体，对冠状动脉病变明确拟行PCI治疗的患者，首次60mg负荷量，维持剂量10mg，每日一次，禁用于有卒中或短暂脑缺血发作病史和年龄>75岁者，因出血风险升高。替格瑞洛是可逆性的ADP受体拮抗剂，起效更快，除有严重心动过缓者外，可用于所有UA/NSTEMI的治疗，首次180mg负荷量，维持剂量90mg，2次/日。

（3） 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）受体拮抗剂：激活的血小板通过GPⅡb/Ⅲa受体与纤维蛋白原结合，导致血小板血栓的形成，这是血小板聚集的最后、唯一途径。阿昔单抗为直接抑制GPⅡb/Ⅲa受体的单克隆抗体，在血小板激活起重要作用的情况下，特别是进行介入治疗时，能有效地与血小板表面的GPⅡb/Ⅲa受体结合，从而抑制血小板的聚集，其口服制剂作用尚不确定。人工合成的拮抗剂包括替罗非班、依替巴肽和拉米非班，主要用于计划接受PCI术的UA/NSTEMI患者。

3. 抗凝治疗 抗凝治疗常规应用于中危和高危的UA/NSTEMI患者中，常用的抗凝药包括普通肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠（fondaparinux）和比伐卢定（bivalirudin）。

（1） 普通肝素：肝素的推荐用量是静脉注射80IU/kg后，以15～18IU/（kg·h）的速度静脉滴注维持，治疗过程中在开始用药或调整剂量后6小时需监测激活部分凝血酶时间（APTT），调整肝素用量，一般使APTT控制在45～70秒，为对照组的1.5～2倍。静脉应用肝素2～5天为

笔记

宜，后可改为皮下注射肝素5000～7500IU，每日2次，再治疗1～2天。肝素对富含血小板的白色血栓作用较小，并且作用可由于肝素与血浆蛋白高结合率而受影响。未口服阿司匹林的患者停用肝素后可能发生缺血症状的反跳，这是因为停用肝素后引发继发性凝血酶活性的增高，逐渐停用肝素可能会减少上述现象。由于存在发生肝素诱导的血小板减少症的可能，在肝素使用过程中需监测血小板。

（2）低分子肝素：与普通肝素相比，低分子肝素在降低心脏事件发生方面有更优或相等的疗效。低分子肝素具有强烈的抗Ⅹa因子及Ⅱa因子活性的作用，并且可以根据体重和肾功能调节剂量，皮下应用，不需要实验室监测，故具有疗效更肯定、使用更方便的优点。常用药物包括依诺肝素、达肝素和那曲肝素等。

（3）磺达肝癸钠：是选择性Ⅹa因子间接抑制剂。用于UA/NSTEMI的抗凝治疗不仅能有效减少心血管事件，而且大大降低出血风险。皮下注射2.5mg，每日一次，采用保守策略的患者尤其在出血风险增加时作为抗凝药物的首选。对需行PCI的患者，术中需要追加普通肝素抗凝。

（4）比伐卢定：是直接抗凝血酶制剂，其有效成分为水蛭素衍生物片段，通过直接并特异性抑制Ⅱa因子活性，能使活化凝血时间明显延长而发挥抗凝作用，可预防接触性血栓形成，作用可逆而短暂，出血事件的发生率降低。主要用于UA/NSTEMI患者PCI术中的抗凝，与普通肝素加血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂相比，出血发生率明显降低。先静脉推注0.75mg/kg，再静脉滴注1.75mg/(kg·h)，一般不超过4小时。

4. 调脂治疗　他汀类药物在急性期应用可促使内皮细胞释放一氧化氮，有类硝酸酯的作用，远期有抗炎症和稳定斑块的作用，能降低冠状动脉疾病的死亡和心肌梗死发生率。无论基线血脂水平，UA/NSTEMI患者均应尽早（24小时内）开始使用他汀类药物。LDL-C的目标值为<70mg/dl。少部分患者会出现肝酶和肌酶（CK、CK-MM）升高等副作用。

5. ACEI或ARB　对UA/NSTEMI患者，长期应用ACEI能降低心血管事件发生率，如果不存在低血压（收缩压<100mmHg或较基线下降30mmHg以上）或其他已知的禁忌证（如肾衰竭、双侧肾动脉狭窄和已知的过敏），应该在第一个24小时内给予口服ACEI，不能耐受ACEI者可用ARB替代。

（四）冠状动脉血运重建术

冠状动脉血运重建术包括PCI和CABG。

1. 经皮冠状动脉介入治疗　由于技术进步，操作即刻成功率提高和并发症降低，PCI在UA/NSTEMI患者中的应用增加。药物洗脱支架的应用进一步改善远期疗效，并拓宽了PCI的应用范围。弥漫性冠状动脉远端病变的患者，并不适合PCI或CABG。

目前对UA/NESTEMI有“早期保守治疗”和“早期侵入治疗”两种治疗策略。根据早期保守治疗策略，冠状动脉造影适用于强化药物治疗后仍然有心绞痛复发或负荷试验阳性的患者。而早期侵入治疗的策略是，临床上只要没有血运重建的禁忌证，常规做冠状动脉造影，根据病变情况选择行PCI或CABG。应依据UAP/NESTEMI患者的危险分层决定是否行早期侵入治疗。GRACE评分系统可用于危险分层。早期侵入性的策略分为急诊（<2小时）、早期（<24小时）及72小时内。对于有顽固性心绞痛、伴有心衰、威胁生命的室性心律失常以及血流动力学不稳定的患者，建议行急诊（<2小时）冠状动脉造影及血运重建术，对于GRACE风险评分>140分或肌钙蛋白增高或ST-T动态改变的患者，建议早期（24小时内）行冠状动脉造影及血运重建术，对于症状反复发作且合并至少一项危险因素（肌钙蛋白升高、ST-T改变、糖尿病、肾功能不全、左心室功能减低、既往心肌梗死、既往PCI或冠状动脉旁路移植术史、GRACE风险评分>109分）的UA/NESTEMI患者建议于发病72小时内行冠状动脉造影。对于低危的患者不建议常规行侵入性诊断和治疗，可根据负荷试验的结果选择治疗方案。

笔记

2. 冠状动脉旁路搭桥术 选择何种血运重建策略主要根据临床因素、术者经验和基础冠心病的严重程度。近期未发生过心肌梗死的难治性UA患者,冠状动脉旁路术死亡率为3.7%,约为稳定型心绞痛的2倍,围术期心肌梗死发生率为10%。术后每年死亡率为2%;非致死性心肌梗死发生率为每年3%~4%。手术最大的受益者是病变严重、有多支血管病变的症状严重和左心室功能不全的患者。

(五)预后和二级预防

UA/NESTEMI的急性期一般在2个月左右,在此期间发生心肌梗死或死亡的风险最高。尽管住院期间的死亡率低于STEMI,但其长期的心血管事件发生率与STEMI接近,因此出院后要坚持长期药物治疗,控制缺血症状、降低心肌梗死和死亡的发生,包括服用双联抗血小板药物至少12个月,其他药物包括β受体拮抗剂、他汀类药物和ACEI/ARB,严格控制危险因素,进行有计划及适当的运动锻炼。根据住院期间的各种事件、治疗效果和耐受性,予以个体化治疗。所谓ABCDE方案对于指导二级预防有帮助:A. 抗血小板、抗心绞痛治疗和ACEI;B. β受体拮抗剂预防心律失常,减轻心脏负荷等;控制血压;C. 控制血脂和戒烟;D. 控制饮食和糖尿病治疗;E. 健康教育和运动。

二、急性ST段抬高型心肌梗死

STEMI是指急性心肌缺血性坏死,大多是在冠脉病变的基础上,发生冠脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致。通常原因为在冠脉不稳定斑块破裂、糜烂基础上继发血栓形成导致冠状动脉血管持续、完全闭塞。

本病既往在欧美常见,美国35~84岁人群中年发病率男性为71‰,女性为22‰,每年约有150万人发生急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI),45万人发生再次心肌梗死。在我国本病虽不如欧美多见,但是近年来的数据表明其发病率也在逐渐升高。

【病因和发病机制】

STEMI的基本病因是冠脉粥样硬化(偶为冠脉栓塞、炎症、先天性畸形、痉挛和冠状动脉口阻塞所致),造成一支或多支管腔狭窄和心肌血供不足,而侧支循环未充分建立。在此基础上,一旦血供急剧减少或中断,使心肌严重而持久地急性缺血达20~30分钟以上,即可发生AMI。

大量的研究已证明,绝大多数的AMI是由于不稳定的粥样斑块溃破,继而出血和管腔内血栓形成,而使管腔闭塞。少数情况下粥样斑块内出血或血管持续痉挛,也可使冠状动脉完全闭塞。

促使斑块破裂出血及血栓形成的诱因有:

1. 晨起6时至12时交感神经活动增加,机体应激反应性增强,心肌收缩力、心率、血压增高,冠状动脉张力增高。
2. 在饱餐特别是进食多量脂肪后,血脂增高,血黏稠度增高。
3. 重体力活动、情绪过分激动、血压剧升或用力大便时,致左心室负荷明显加重。
4. 休克、脱水、出血、外科手术或严重心律失常,致心排血量骤降,冠状动脉灌注量锐减。

AMI可发生在频发心绞痛的患者,也可发生在原来从无症状者中。AMI后发生的严重心律失常、休克或心力衰竭,均可使冠状动脉灌流量进一步降低,心肌坏死范围扩大。

【病理】

(一)冠状动脉病变

绝大多数AMI患者冠脉内可见在粥样斑块的基础上有血栓形成,使管腔闭塞,但是由冠脉痉挛引起管腔闭塞者中,个别可无严重粥样硬化病变。此外,梗死的发生与原来冠脉受粥样硬化病变累及的支数及其所造成管腔狭窄程度之间未必呈平行关系。

1. 左前降支闭塞,引起左心室前壁、心尖部、下侧壁、前间隔和二尖瓣前乳头肌梗死。

笔记

2. 右冠状动脉闭塞，引起左心室膈面（右冠状动脉占优势时）、后间隔和右心室梗死，并可累及窦房结和房室结。

3. 左回旋支闭塞，引起左心室高侧壁、膈面（左冠状动脉占优势时）和左心房梗死，可能累及房室结。

4. 左主干闭塞，引起左心室广泛梗死。

右心室和左、右心房梗死较少见。

（二）心肌病变

冠脉闭塞后20～30分钟，受其供血的心肌即有少数坏死，开始了AMI的病理过程。1～2小时之间绝大部分心肌呈凝固性坏死，心肌间质充血、水肿，伴多量炎症细胞浸润。以后，坏死的心肌纤维逐渐溶解，形成肌溶灶，随后渐有肉芽组织形成。病理上，大块的梗死累及心室壁的全层或大部分者常见，称为透壁性心肌梗死（MI），是临床上常见的典型AMI。它可波及心包引起心包炎症；波及心内膜诱致心室腔内附壁血栓形成，心电图上常相继出现ST段抬高、T波倒置和病理性Q波，称为Q波性MI。缺血坏死仅累及心室壁的内层者称为心内膜下MI，心电图上常伴有ST段压低或T波变化，常无Q波形成，称为非Q波性MI。部分冠状动脉闭塞不完全或自行再通形成小范围心肌梗死呈灶性分布，急性期心电图上仍有ST段抬高，但不出现Q波，较少见。

因心电图上Q波形成已是心肌缺血发展到后期心肌坏死的表现，故Q波性MI和非Q波性MI的分类已不适合临床工作的需要。目前强调以ST段是否抬高进行分类，当心肌缺血导致心电图上出现相应区域ST段抬高时，除变异型心绞痛外，已表明此时相应的冠状动脉已经闭塞而导致心肌全层损伤，伴有心肌坏死标记物升高，临床上诊断为STEMI。此类患者绝大多数进展为较大面积Q波性MI。如果处理非常及时，在心肌坏死以前充分开通闭塞血管，可使Q波不致出现。如心肌缺血时不伴有ST段抬高，常提示相应的冠状动脉尚未完全闭塞，心肌缺血损伤尚未波及心肌全层，心电图可表现为ST段下移及（或）T波倒置等。此类患者如同时有血中心肌标记物或心肌酶升高，说明有尚未波及心肌全层的小范围坏死，临床上列为NSTEMI。此类MI如果处置不当，也可进展为STEMI或透壁性MI。这两类MI的急性期处理方案不同，前者强调尽早实施再灌注治疗，以争取更多的心肌存活，而后者在于防止非透壁性MI进一步恶化，处理上与UA接近。目前国内外相关指南均将UA/NSTEMI的诊断治疗合并进行讨论。

继发性病理变化有：在心腔内压力的作用下，坏死心壁向外膨出，可产生心脏破裂（心室游离壁破裂、心室间隔穿孔或乳头肌断裂）或逐渐形成心室壁瘤。坏死组织1～2周后开始吸收，并逐渐纤维化，在6～8周形成瘢痕愈合，称为陈旧性心梗。

【病理生理】

主要出现左心室舒张和收缩功能障碍的一些血流动力学变化，其严重度和持续时间取决于梗死的部位、程度和范围。心脏收缩力减弱、顺应性减低、心肌收缩不协调，左心室压力曲线最大上升速度（dp/dt）减低，左心室舒张末期压增高、舒张和收缩末期容量增多。射血分数减低，心搏量和心排血量下降，心率增快或有心律失常，血压下降。病情严重者，动脉血氧含量降低。急性大面积心肌梗死者，可发生泵衰竭——心源性休克或急性肺水肿。右心室梗死在MI患者中少见，其主要病理生理改变是急性右心衰竭的血流动力学变化，右心房压力增高，高于左心室舒张末期压，心排血量减低，血压下降。

心室重塑作为MI的后续改变，包括左心室体积增大、形状改变及梗死节段心肌变薄和非梗死节段心肌增厚，对心室的收缩效应及电活动均有持续不断的影响，在MI急性期后的治疗中要注意对心室重塑的干预。

【临床表现】

与梗死的面积大小、部位、冠状动脉侧支循环情况密切相关。

笔记

（一）先兆

50% ~81.2%的患者在发病前数日有乏力，胸部不适，活动时心悸、气急、烦躁、心绞痛等前驱症状，其中以新发生心绞痛（初发型心绞痛）或原有心绞痛加重（恶化型心绞痛）为最突出。心绞痛发作较以往频繁、程度较剧、持续较久、硝酸甘油疗效差、诱发因素不明显。同时心电图示ST段一过性明显抬高（变异型心绞痛）或压低，T波倒置或增高（“假性正常化”），即前述UA情况。如及时住院处理，可使部分患者避免发生MI。

（二）症状

1. 疼痛　是最先出现的症状，多发生于清晨，疼痛部位和性质与心绞痛相同，但诱因多不明显，且常发生于安静时，程度较重，持续时间较长，可达数小时或更长，休息和含用硝酸甘油片多不能缓解。患者常烦躁不安、出汗、恐惧，胸闷或有濒死感。少数患者无疼痛，一开始即表现为休克或急性心力衰竭。部分患者疼痛位于上腹部，被误认为胃穿孔、急性胰腺炎等急腹症；部分患者疼痛放射至下颌、颈部、背部上方，被误认为骨关节痛。

2. 全身症状　有发热、心动过速、白细胞增高和红细胞沉降率增快等，由坏死物质被吸收所引起。一般在疼痛发生后24~48小时出现，程度与梗死范围常呈正相关，体温一般在38℃左右，很少达到39℃，持续约一周。

3. 胃肠道症状　疼痛剧烈时常伴有频繁的恶心、呕吐和上腹胀痛，与迷走神经受坏死心肌刺激和心排血量降低、组织灌注不足等有关。肠胀气亦不少见。重症者可发生呃逆。

4. 心律失常　见于75% ~95%的患者，多发生在起病1~2天，而以24小时内最多见，可伴乏力、头晕、晕厥等症状。各种心律失常中以室性心律失常最多，尤其是室性期前收缩，如室性期前收缩频发（每分钟5次以上），成对出现或呈短阵室性心动过速，多源性或落在前一心搏的易损期时（R在T波上），常为心室颤动的先兆。室颤是AMI早期，特别是入院前主要的死因。房室传导阻滞和束支传导阻滞也较多见，室上性心律失常则较少，多发生在心力衰竭者中。前壁MI如发生房室传导阻滞表明梗死范围广泛，情况严重。

5. 低血压和休克　疼痛期中血压下降常见，未必是休克。如疼痛缓解而收缩压仍低于80mmHg，有烦躁不安、面色苍白、皮肤湿冷、脉细而快、大汗淋漓、尿量减少（<20ml/h）、神志迟钝、甚至晕厥者，则为休克表现。休克多在起病后数小时至数日内发生，见于约20%的患者，主要是心源性，为心肌广泛（40%以上）坏死，心排血量急剧下降所致，神经反射引起的周围血管扩张属次要，有些患者尚有血容量不足的因素参与。

6. 心力衰竭　主要是急性左心衰竭，可在起病最初几天内发生，或在疼痛、休克好转阶段出现，为梗死后心脏舒缩力显著减弱或不协调所致，发生率约为32% ~48%。出现呼吸困难、咳嗽、发绀、烦躁等症状，严重者可发生肺水肿，随后可有颈静脉怒张、肝大、水肿等右心衰竭表现。右心室MI者可一开始即出现右心衰竭表现，伴血压下降。

根据有无心力衰竭表现及其相应的血流动力学改变严重程度，AMI引起的心力衰竭按Killip分级法可分为：

Ⅰ级　尚无明显心力衰竭；

Ⅱ级　有左心衰竭，肺部啰音<50%肺野；

Ⅲ级　有急性肺水肿，全肺大、小、干、湿啰音；

Ⅳ级　有心源性休克等不同程度或阶段的血流动力学变化。

AMI时，重度左心室衰竭或肺水肿与心源性休克同样是左心室排血功能障碍所引起，两者可以不同程度合并存在，常统称为心脏泵功能衰竭，或泵衰竭。在血流动力学上，肺水肿是以左心室舒张末期压及左心房与肺毛细血管压力的增高为主，而休克则以心排血量和动脉压的降低更为突出。心源性休克是较左心室衰竭程度更重的泵衰竭，一定水平的左心室充盈后，心排血指数比左心室衰竭时更低，亦即心排血指数与充盈压之间关系的曲线更为平坦而下移。

笔记

Forrester 等对上述血流动力学分级作了调整，并与临床进行对照，分为如下四类：

Ⅰ类　无肺淤血和周围灌注不足；肺毛细血管压力（PCWP）和心排血指数（CI）正常。

Ⅱ类　单有肺淤血；PCWP 增高（>18mmHg），CI 正常[>2.2L/(min·m^2)]。

Ⅲ类　单有周围灌注不足；PCWP 正常（<18mmHg），CI 降低[<2.2L/(min·m^2)]，主要与血容量不足或心动过缓有关。

Ⅳ类　合并有肺淤血和周围灌注不足；PCWP 增高（>18mmHg），CI 降低[<2.2L/(min·m^2)]。

在以上两种分级及分类中，都是第四类最为严重。

（三）体征

1. 心脏体征　心脏浊音界可正常也可轻度至中度增大。心率多增快，少数也可减慢。心尖区第一心音减弱，可出现第四心音（心房性）奔马律，少数有第三心音（心室性）奔马律。10% ~ 20% 患者在起病第 2 ~ 3 天出现心包摩擦音，为反应性纤维性心包炎所致。心尖区可出现粗糙的收缩期杂音或伴收缩中晚期喀喇音，为二尖瓣乳头肌功能失调或断裂所致，室间隔穿孔时可在胸骨左缘 3 ~ 4 肋间新出现粗糙的收缩期杂音伴有震颤。可有各种心律失常。

2. 血压　除极早期血压可增高外，几乎所有患者都有血压降低。起病前有高血压者，血压可降至正常，且可能不再恢复到起病前的水平。

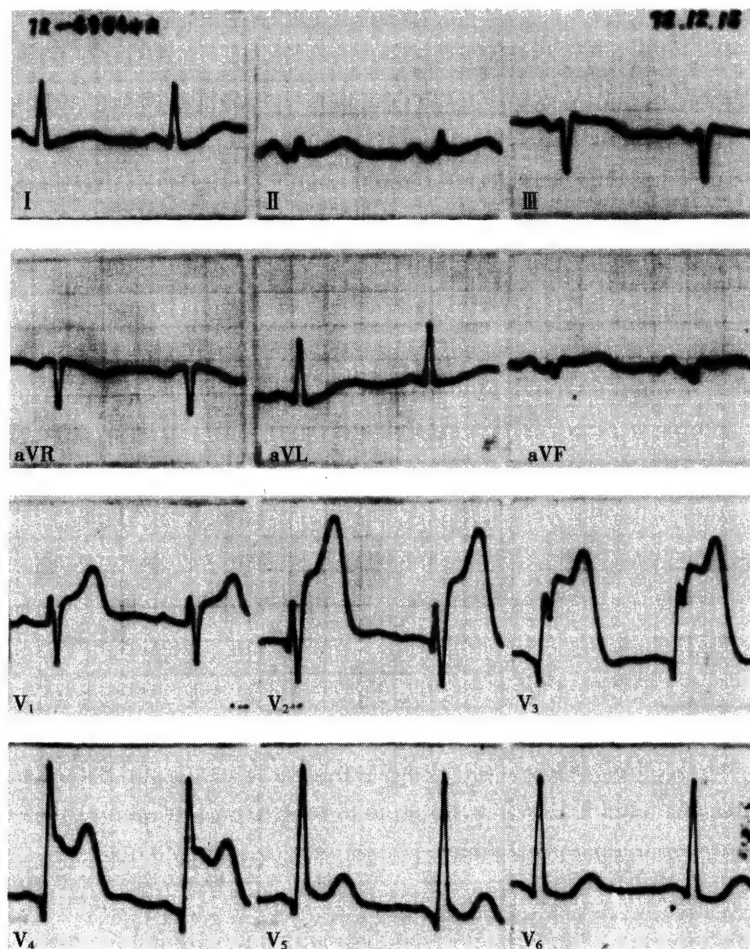


图 3-4-10　急性前壁心肌梗死的心电图

图示 V_3、V_4 导联 QRS 波群呈 qR 型，ST 段明显抬高；V_2 导联 QRS 波群呈 qRs 型，ST 段明显抬高；V_5 导联 QRS 波群呈 qR 型，ST 段抬高；V_1 导联 ST 段亦抬高

笔记

3. 其他　可有与心律失常、休克或心力衰竭相关的其他体征。

【实验室和其他检查】

(一) 心电图

心电图常有进行性的改变。对 MI 的诊断、定位、定范围、估计病情演变和预后都有帮助。

1. 特征性改变　STEMI 心电图表现特点为：

(1) ST 段抬高呈弓背向上型,在面向坏死区周围心肌损伤区的导联上出现;

(2) 宽而深的 Q 波(病理性 Q 波),在面向透壁心肌坏死区的导联上出现;

(3) T 波倒置,在面向损伤区周围心肌缺血区的导联上出现。

在背向 MI 区的导联则出现相反的改变,即 R 波增高、ST 段压低和 T 波直立并增高。

2. 动态性改变　ST 段抬高性 MI:

(1) 起病数小时内,可尚无异常或出现异常高大两肢不对称的 T 波,为超急性期改变。

(2) 数小时后,ST 段明显抬高,弓背向上,与直立的 T 波连接,形成单相曲线。数小时 ~2 日内出现病理性 Q 波,同时 R 波减低,是为急性期改变(图 3-4-10,图 3-4-11)。Q 波在 3~4 天内稳定不变,以后 70% ~80% 永久存在。

(3) 在早期如不进行治疗干预,ST 段抬高持续数日至两周左右,逐渐回到基线水平,T 波则变为平坦或倒置,是为亚急性期改变。

(4) 数周至数月后,T 波呈 V 形倒置,两肢对称,波谷尖锐,是为慢性期改变。T 波倒置可永久存在,也可在数月至数年内逐渐恢复。

3. 定位和定范围　STEMI 的定位和定范围可根据出现特征性改变的导联数来判断(表 3-4-4)。

表 3-4-4　ST 段抬高性心肌梗死的心电图定位诊断

导联	前间隔	局限前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁①	下间壁	下侧壁	高侧壁②	正后壁③
V_1	+			+		+			
V_2	+			+		+			
V_3	+	+		+		+			
V_4		+		+					
V_5		+	+	+			+		
V_6			+				+		
V_7			+				+		+
V_8									+
aVR									
aVL		±	+	±	−	−	−	+	
aVF					+	+	+	−	
Ⅰ		±	+	±	−	−	−	+	
Ⅱ					+	+	+	−	
Ⅲ					+	+	+	−	

①即膈面。右心室 MI 不易从心电图得到诊断,但 CR_{4R}(负极置于右上肢前臂,正极置于 V_4 部位)或 V_{4R} 导联的 ST 段抬高,可作为下壁 MI 扩展到右心室的参考指标;②在 V_5、V_6、V_7 导联高 1~2 肋处可能有改变;③在 V_1、V_2、V_3 导联 R 波增高。同理,在前侧壁梗死时,V_1、V_2 导联 R 波也增高

注:"+"为正面改变,表示典型 ST 段抬高、Q 波及 T 波变化;"−"为反面改变,表示 QRS 主波向上,ST 段压低及与"+"部位的 T 波方向相反的 T 波;"±"为可能有正面改变

笔记

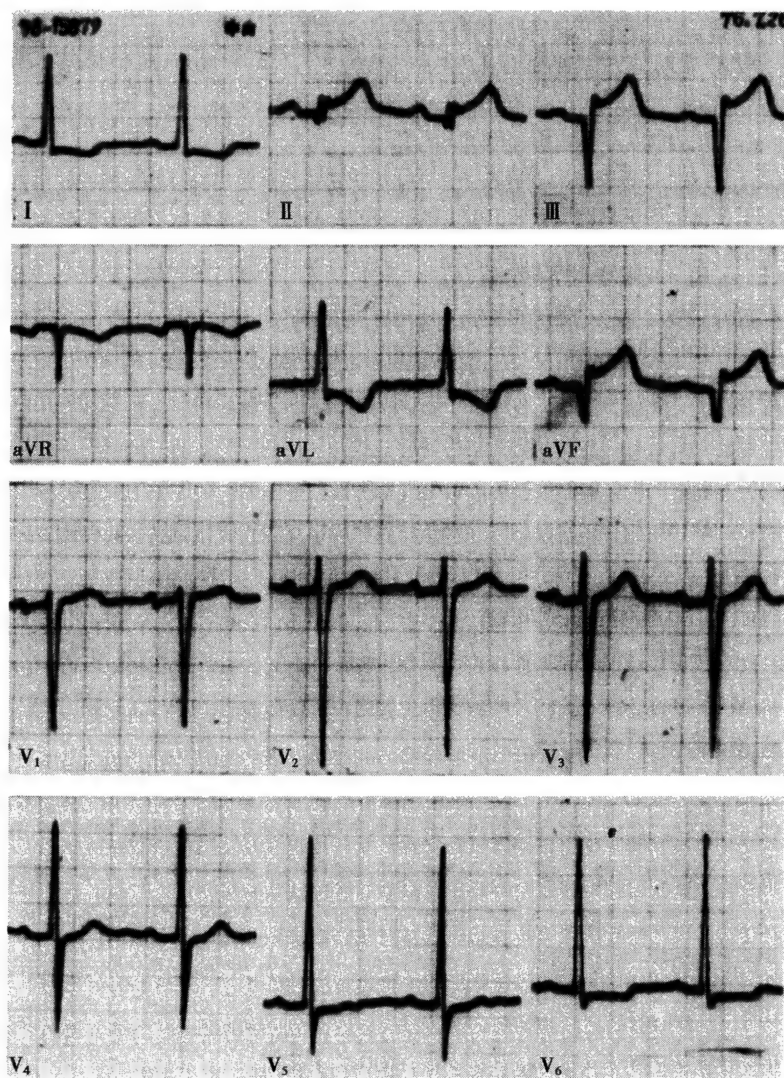


图3-4-11　急性下壁心肌梗死的心电图

图示Ⅲ、aVF 导联 QRS 波群呈 Qr 型，Q 波深、宽，ST 段抬高；Ⅱ导联 QRS 波群呈 qRsr 型，ST 段抬高；Ⅰ、aVL 导联 ST 段压低，T 波倒置。此外，V_1、V_2 导联 S 波深；V_5、V_6导联 R 波高，ST 段压低，T 波低双相，尚有左心室肥大和劳损

（二）放射性核素检查

利用坏死心肌细胞中的钙离子能结合放射性锝焦磷酸盐或坏死心肌细胞的肌凝蛋白可与其特异抗体结合的特点，静脉注射^{99m}Tc-焦磷酸盐或^{111}In-抗肌凝蛋白单克隆抗体，进行“热点”扫描或照相；利用坏死心肌血供断绝和瘢痕组织中无血管以致^{201}Tl 或^{99m}Tc-MIBI 不能进入细胞的特点，静脉注射这种放射性核素进行“冷点”扫描或照相，均可显示 MI 的部位和范围。前者主要用于急性期，后者用于慢性期或陈旧性 MI。目前临床上已很少应用。用门电路 γ 闪烁照相法进行放射性核素心腔造影（常用^{99m}Tc-标记的红细胞或白蛋白），可观察心室壁的运动和 LVEF，有助于判断心室功能、诊断梗死后造成的室壁运动失调和心室壁瘤。目前多用 SPECT 来检查，新的方法 PET 可观察心肌的代谢变化，判断心肌的存活性。

（三）超声心动图

二维和 M 型超声心动图也有助于了解心室壁的运动和左心室功能，诊断室壁瘤和乳头肌功能失调，检测心包积液及室间隔穿孔等并发症。

笔记

（四）实验室检查

1. 起病24～48小时后白细胞可增至（10～20）×10^9/L，中性粒细胞增多，嗜酸性粒细胞减少或消失；红细胞沉降率增快；C反应蛋白（CRP）增高，均可持续1～3周。起病数小时至2日内血中游离脂肪酸增高。

2. **血清心肌坏死标记物** 心肌损伤标记物增高水平与心肌坏死范围及预后明显相关。①肌红蛋白起病后2小时内升高，12小时内达高峰；24～48小时内恢复正常。②肌钙蛋白I（cTnI）或T（cTnT）起病3～4小时后升高，cTnI于11～24小时达高峰，7～10天降至正常，cTnT于24～48小时达高峰，10～14天降至正常。这些心肌结构蛋白含量的增高是诊断MI的敏感指标。③肌酸激酶同工酶CK-MB升高，在起病后4小时内增高，16～24小时达高峰，3～4天恢复正常，其增高的程度能较准确地反映梗死的范围，其高峰出现时间是否提前有助于判断溶栓治疗是否成功。

对心肌坏死标记物的测定应进行综合评价，如肌红蛋白在AMI后出现最早，也十分敏感，但特异性不很强；cTnT和cTnI出现稍延迟，而特异性很高，在症状出现后6小时内测定为阴性则6小时后应再复查，其缺点是持续时间可长达10～14天，对在此期间判断是否有新的梗死不利。CK-MB虽不如cTnT、cTnI敏感，但对早期（<4小时）AMI的诊断有较重要价值。

以往沿用多年的AMI心肌酶测定，包括肌酸激酶（CK）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）以及乳酸脱氢酶（LDH），其特异性及敏感性均远不如上述心肌坏死标记物，已不再用于诊断AMI。

【诊断和鉴别诊断】

根据典型的临床表现，特征性的心电图改变以及实验室检查发现，诊断本病并不困难。对老年患者，突然发生严重心律失常、休克、心力衰竭而原因未明，或突然发生较重而持久的胸闷或胸痛者，都应考虑本病的可能。宜先按AMI来处理，并短期内进行心电图、血清心肌坏死标志物测定等的动态观察以确定诊断。对NSTEMI，血清肌钙蛋白测定的诊断价值更大。

鉴别诊断要考虑以下一些疾病。

（一）心绞痛

鉴别要点列于表3-4-5。

（二）主动脉夹层

胸痛一开始即达高峰，常放射到背、肋、腹、腰和下肢，两上肢的血压和脉搏可有明显差别，可有主动脉瓣关闭不全的表现，偶有意识模糊和偏瘫等神经系统受损症状，但无血清心肌坏死标记物升高。二维超声心动图检查、X线、胸主动脉CTA或MRA有助于诊断。

（三）急性肺动脉栓塞

可发生胸痛、咯血、呼吸困难和休克。但有右心负荷急剧增加的表现如发绀、肺动脉瓣区第二心音亢进、颈静脉充盈、肝大、下肢水肿等。心电图示Ⅰ导联S波加深，Ⅲ导联Q波显著，T波倒置，胸导联过渡区左移，右胸导联T波倒置等改变，可资鉴别。常有低氧血症，核素肺通气-灌注扫描异常，肺动脉CTA可检出肺动脉大分支血管的栓塞。AMI和急性肺动脉栓塞时D-二聚体均可升高，鉴别诊断价值不大。

（四）急腹症

急性胰腺炎、消化性溃疡穿孔、急性胆囊炎、胆石症等，均有上腹部疼痛，可能伴休克。仔细询问病史、作体格检查、心电图检查、血清心肌酶和肌钙蛋白测定可协助鉴别。

（五）急性心包炎

尤其是急性非特异性心包炎可有较剧烈而持久的心前区疼痛。但心包炎的疼痛与发热同时出现，呼吸和咳嗽时加重，早期即有心包摩擦音，后者和疼痛在心包腔出现渗液时均消失；全身症状一般不如MI严重；心电图除aVR外，其余导联均有ST段弓背向下的抬高，T波倒置，无异常Q波出现。

笔记

表 3-4-5　心绞痛和急性心肌梗死的鉴别诊断要点

鉴别诊断项目	心绞痛	急性心肌梗死
疼痛		
1. 部位	中下段胸骨后	相同,但可在较低位置或上腹部
2. 性质	压榨性或窒息性	相似,但程度更剧烈
3. 诱因	劳力、情绪激动、受寒、饱食等	不常有
4. 时限	短,1～5 分钟或 15 分钟以内	长,数小时或 1～2 天
5. 频率	频繁	发作不频繁
6. 硝酸甘油疗效	显著缓解	作用较差或无效
气喘或肺水肿	极少	可有
血压	升高或无显著改变	可降低,甚至发生休克
心包摩擦音	无	可有
坏死物质吸收的表现		
1. 发热	无	常有
2. 血白细胞增加(嗜酸性粒细胞减少)	无	常有
3. 血沉增快	无	常有
4. 血清心肌坏死标记物升高	无	有
心电图变化	无变化或暂时性 ST 段和 T 波变化	有特征性和动态性变化

【并发症】

(一) 乳头肌功能失调或断裂(dysfunction or rupture of papillary muscle)

总发生率可高达 50%。二尖瓣乳头肌因缺血、坏死等使收缩功能发生障碍,造成不同程度的二尖瓣脱垂并关闭不全,心尖区出现收缩中晚期喀喇音和吹风样收缩期杂音,第一心音可不减弱,可引起心力衰竭。轻症者可以恢复,其杂音可消失。乳头肌整体断裂极少见,多发生在二尖瓣后乳头肌,见于下壁 MI,心力衰竭明显,可迅速发生肺水肿在数日内死亡。

(二) 心脏破裂(rupture of the heart)

少见,常在起病 1 周内出现,多为心室游离壁破裂,造成心包积血引起急性心脏压塞而猝死。偶为心室间隔破裂造成穿孔,在胸骨左缘第 3～4 肋间出现响亮的收缩期杂音,常伴有震颤,可引起心力衰竭和休克而在数日内死亡。心脏破裂也可为亚急性,患者能存活数月。

(三) 栓塞(embolism)

发生率 1%～6%,见于起病后 1～2 周,可为左心室附壁血栓脱落所致,引起脑、肾、脾或四肢等动脉栓塞。也可因下肢静脉血栓形成部分脱落所致,产生肺动脉栓塞,大块肺栓塞可导致猝死。

(四) 心室壁瘤(cardiac aneurysm)

或称室壁瘤,主要见于左心室,发生率 5%～20%。体格检查可见左侧心界扩大,心脏搏动范围较广,可有收缩期杂音。瘤内发生附壁血栓时,心音减弱。心电图 ST 段持续抬高。超声心动图、放射性核素心脏血池显像以及左心室造影可见局部心缘突出,搏动减弱或有反常搏动(图 3-4-12,图 3-4-13)。室壁瘤可导致心功能不全、栓塞和室性心律失常。

笔记

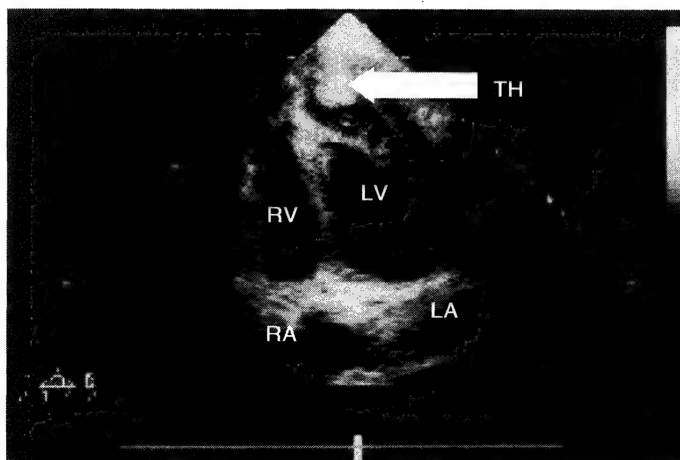


图3-4-12 左心室室壁瘤二维超声心动图心尖四腔心显像
图示左心室前壁心尖部室壁瘤，瘤内有附壁血栓形成（箭头所指）。图中 LA＝左心房，LV＝左心室，RA＝右心房，RV＝右心室，TH＝血栓

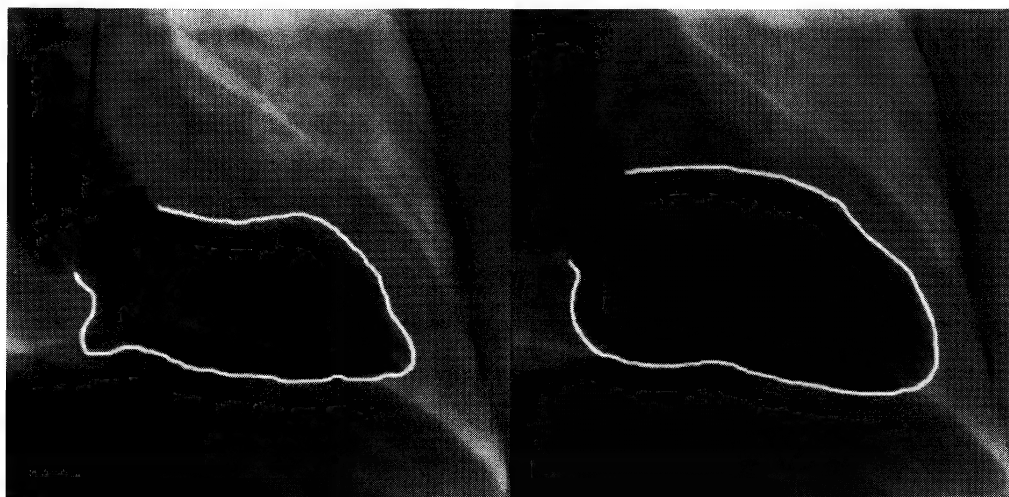


图3-4-13 左心室室壁瘤的选择性左心室造影
左图为收缩期左心室显影，右图为舒张期左心室显影，心尖部收缩活动减弱，测量左心室射血分数（LVEF）40.1%

（五）心肌梗死后综合征（post-infarction syndrome）

发生率约10%。于MI后数周至数月内出现，可反复发生，表现为心包炎、胸膜炎或肺炎，有发热、胸痛等症状，可能为机体对坏死物质的过敏反应。

【治疗】

对STEMI，强调及早发现，及早住院，并加强住院前的就地处理。治疗原则是尽快恢复心肌的血液灌注（到达医院后30分钟内开始溶栓或90分钟内开始介入治疗）以挽救濒死的心肌、防止梗死扩大或缩小心肌缺血范围，保护和维持心脏功能，及时处理严重心律失常、泵衰竭和各种并发症，防止猝死，使患者不但能度过急性期，且康复后还能保持尽可能多的有功能的心肌。

（一）监护和一般治疗

1. 休息 急性期卧床休息，保持环境安静。减少探视，防止不良刺激，解除焦虑。

2. 监测 在冠心病监护室进行心电图、血压和呼吸的监测，除颤仪应随时处于备用状态。对于严重泵衰竭者还需监测肺毛细血管压和静脉压。密切观察心律、心率、血压和心功能的变

笔记

化，为适时采取治疗措施，避免猝死提供客观资料。监测人员必须极端负责，既不放过任何有意义的变化，又保证患者的安静和休息。

3. 吸氧　对有呼吸困难和血氧饱和度降低者，最初几日间断或持续通过鼻管面罩吸氧。

4. 护理　急性期12小时卧床休息，若无并发症，24小时内应鼓励患者在床上行肢体活动，若无低血压，第3天就可在病房内走动；梗死后第4～5天，逐步增加活动直至每天3次步行100～150m。

5. 建立静脉通道　保持给药途径畅通。

（二）解除疼痛

心肌再灌注治疗开通梗死相关血管、恢复缺血心肌的供血是解除疼痛最有效的方法，但在再灌注治疗前可选用下列药物尽快解除疼痛。

1. 吗啡或哌替啶　吗啡2～4mg静脉注射或哌替啶50～100mg肌内注射，必要时5～10分钟后重复，可减轻患者交感神经过度兴奋和濒死感。注意低血压和呼吸功能抑制的副作用。

2. 硝酸酯类药物　通过扩张冠状动脉，增加冠状动脉血流量以及增加静脉容量，而降低心室前负荷。大多数AMI患者有应用硝酸酯类药物指征，而在下壁MI、可疑右室MI或明显低血压的患者（收缩压低于90mmHg），不适合使用。

3. β受体拮抗剂　能减少心肌耗氧量和改善缺血区的氧供需失衡，缩小MI面积，减少复发性心肌缺血、再梗死、室颤及其他恶性心律失常，对降低急性期病死率有肯定的疗效。无下列情况者，应在发病24小时内尽早常规口服应用：①心力衰竭；②低心输出量状态；③心源性休克危险性增高（年龄>70岁、收缩压<120mmHg、窦性心动过速>110次/分或心率<60bpm，以及距发生STEMI的时间增加）；④其他使用β受体拮抗剂禁忌证（PR间期>0.24秒、二度或三度房室传导阻滞、哮喘发作期或反应性气道疾病）。一般首选心脏选择性的药物，如阿替洛尔、美托洛尔和比索洛尔。口服从小剂量开始（相当于目标剂量1/4），逐渐递增，使静息心率降至55～60次/分。β受体拮抗剂可用于AMI后的二级预防，能降低发病率和死亡率。患者有剧烈的缺血性胸痛或伴血压显著升高且其他处理未能缓解时，也可静脉应用，静脉用药多选择美托洛尔，使用方案如下：①首先排除心力衰竭、低血压（收缩压<90mmHg）、心动过缓（心率<60bpm）或有房室传导阻滞患者；②静脉推注，每次5mg；③每次推注后观察2～5分钟，如果心率<60bpm或收缩压<100mmHg，则停止给药，静脉注射美托洛尔总量可达15mg；④末次静脉注射后15分钟，继续口服剂量维持。极短作用的静脉注射制剂艾司洛尔50～250μg/（kg·min），可治疗有β受体拮抗剂相对禁忌证而又希望减慢心率的患者。

（三）抗血小板治疗

各种类型的ACS均需要联合应用包括阿司匹林和ADP受体拮抗剂在内的口服抗血小板药物，负荷剂量后给予维持剂量。静脉应用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂主要用于接受直接PCI的患者，术中使用。STEMI患者抗血小板药物选择和用法与NSTEMI相同，见本节的UA/NSTEMI部分。

（四）抗凝治疗

凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白是最终形成血栓的关键环节，因此抑制凝血酶非常重要。肝素在急性STEMI中应用视临床情况而定：①对溶栓治疗的患者，肝素作为溶栓治疗的辅助用药，一般使用方法是静脉推注70IU/kg，然后静脉滴注15IU/（kg·h）维持，每4～6小时测定APTT，使APTT为对照组的1.5～2倍，一般在48～72小时后改为皮下注射7500IU，每12小时一次，注射2～3天。溶栓制剂不同，肝素用法也不同，重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（rt-PA）治疗中需充分抗凝，而尿激酶和链激酶只需溶栓治疗后行皮下注射治疗，而不需溶栓前的静脉使用。②对未溶栓治疗的患者，肝素静脉应用是否有利并无充分证据。目前临床较多应用低分子肝素，可皮下应用，不需要实验室检测，较普通肝素有疗效更肯定、使用方便的优点。

直接凝血酶抑制剂比伐卢定可用于行直接PCI时的术中抗凝，取代肝素和GPⅡb/Ⅲa，用法

笔记

同见本节 UA/NSTEMI 部分。

（五）再灌注心肌治疗

起病 3～6 小时最多在 12 小时内，使闭塞的冠状动脉再通，心肌得到再灌注，濒临坏死的心肌可能得以存活或使坏死范围缩小，减轻梗死后心肌重塑，预后改善，是一种积极的治疗措施。

近几年新的循证医学证据均支持及时再灌注治疗的重要性。需要强调建立区域性 STEMI 网络管理系统的必要性，通过高效的院前急救系统进行联系，由区域网络内不同单位之间的协作，制订最优化的再灌注治疗方案。要求院前急救人员将 STEMI 患者分流到能够实施直接 PCI 的医院；一旦到达相应医院，应当立即将患者送至导管室，绕过急诊室；如果救护车人员未做出 STEMI 的诊断，并且救护车到达非直接 PCI 医院，则应等待诊断结果，如果证实为 STEMI，应将患者继续转运至直接 PCI 医院（胸痛至就诊时间>3 小时者）或溶栓后再转运至能行 PCI 的医院（胸痛至就诊时间<3 小时者）；将患者从非 PCI 医院转运到 PCI 医院的时间延迟不超过 120 分钟，理想目标是 90 分钟。

1. 经皮冠状动脉介入治疗　具备施行介入治疗条件的医院在患者抵达急诊室明确诊断之后，对需施行直接 PCI 者边给予常规治疗和做术前准备，边将患者送到心导管室。这些医院的基本条件包括：①能在患者住院 90 分钟内施行 PCI；②心导管室每年施行 PCI>100 例并有心外科待命的条件；③施术者每年独立施行 PCI>30 例；④AMI 直接 PTCA 成功率在 90% 以上；⑤在所有送到心导管室的患者中，能完成 PCI 者达 85% 以上。

（1）直接 PCI：适应证为：①所有症状发作 12 小时以内并且有持续新发的 ST 段抬高或新发左束支传导阻滞的患者；②即使症状发作时间在 12 小时以上，但仍然有进行性缺血证据，或仍然有胸痛和 ECG 变化。最新指南推荐：①如果是有经验的团队在首次医疗接触后 120 分钟内实施，与溶栓治疗比较，建议优先实施直接 PCI；②在合并严重心力衰竭或心源性休克的患者，建议实施直接 PCI 而非溶栓，除非预计 PCI 相关的延迟时间长并且患者是在症状发作后早期就诊；③与单纯球囊成形术比较，直接 PCI 时优先考虑支架术；④在症状发作超过 24 小时并且没有缺血表现的患者（无论是否溶栓），不建议对完全闭塞的动脉常规实施 PCI；⑤如果患者没有双联抗血小板治疗的禁忌证并且能够依从治疗，与金属裸支架比较，优选药物洗脱支架。

（2）补救性 PCI：溶栓治疗后仍有明显胸痛，抬高的 ST 段无明显降低者，应尽快进行冠状动脉造影，如显示 TIMI 0～Ⅱ级血流，说明相关动脉未再通，宜立即施行补救性 PCI。

（3）溶栓治疗再通者的 PCI：溶栓成功后有指征实施急诊血管造影，必要时进行梗死相关动脉血运重建治疗，可缓解重度残余狭窄导致的心肌缺血，降低再梗死的发生；溶栓成功后稳定的患者，实施血管造影的最佳时机是 3～24 小时。

2. 溶栓疗法　无条件施行介入治疗或因患者就诊延误、转送患者到可施行介入治疗的单位将会错过再灌注时机，如无禁忌证应立即（接诊患者后 30 分钟内）行本法治疗。

（1）适应证：①两个或两个以上相邻导联 ST 段抬高（胸导联≥0.2mV，肢导联≥0.1mV），或病史提示 AMI 伴左束支传导阻滞，起病时间<12 小时，患者年龄<75 岁；②ST 段显著抬高的 MI 患者年龄>75 岁，经慎重权衡利弊仍可考虑；③STEMI，发病时间已达 12～24 小时，但如仍有进行性缺血性胸痛、广泛 ST 段抬高者也可考虑。

（2）禁忌证：①既往发生过出血性脑卒中，6 个月内发生过缺血性脑卒中或脑血管事件；②中枢神经系统受损、颅内肿瘤或畸形；③近期（2～4 周）有活动性内脏出血；④未排除主动脉夹层；⑤入院时严重且未控制的高血压（>180/110mmHg）或慢性严重高血压病史；⑥目前正在使用治疗剂量的抗凝药或已知有出血倾向；⑦近期（2～4 周）创伤史，包括头部外伤、创伤性心肺复苏或较长时间（>10 分钟）的心肺复苏；⑧近期（<3 周）外科大手术；⑨近期（<2 周）曾有在不能压迫部位的大血管行穿刺术。

笔记

（3）溶栓药物的应用：以纤维蛋白溶酶原激活剂激活血栓中纤维蛋白溶酶原，使转变为纤维蛋白溶酶而溶解冠状动脉内的血栓。国内常用：①尿激酶（urokinase，UK）30 分钟内静脉滴注 150 万～200 万 U。②链激酶（streptokinase，SK）或重组链激酶（rSK）以 150 万 U 静脉滴注，在 60 分钟内滴完。使用链激酶时，应注意寒战、发热等过敏反应。③重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（recombinant tissue-type plasminogen activator，rt-PA）选择性激活血栓部位的纤溶酶原，100mg 在 90 分钟内静脉给予：先静脉注入 15mg，继而 30 分钟内静脉滴注 50mg，其后 60 分钟内再滴注 35mg（国内有报告用上述剂量的一半也能奏效）。用 rt-PA 前先用肝素 5000IU 静脉注射，用药后继续以肝素每小时 700～1000IU 持续静脉滴注共 48 小时，以后改为皮下注射 7500IU 每 12 小时一次，连用 3～5 天（也可用低分子量肝素）。

新型的选择性纤溶酶原激活剂（仅作用于血栓部位）包括替奈普酶、阿替普酶和来替普酶。关于溶栓药物的选择，与非选择性纤溶酶原激活剂（作用于全身（尿激酶和链激酶）比较，建议优选选择性纤溶酶原激活剂。

（4）溶栓再通的判断标准：根据冠状动脉造影观察血管再通情况直接判断（TIMI 分级达到 2、3 级者表明血管再通），或根据：①心电图抬高的 ST 段于 2 小时内回降>50%；②胸痛 2 小时内基本消失；③2 小时内出现再灌注性心律失常（短暂的加速性室性自主节律，房室或束支传导阻滞突然消失，或下后壁心肌梗死的患者出现一过性窦性心动过缓、窦房传导阻滞或低血压状态）；④血清 CK-MB 酶峰值提前出现（14 小时内）等间接判断血栓是否溶解。

3. 紧急冠状动脉旁路搭桥术　介入治疗失败或溶栓治疗无效有手术指征者，宜争取 6～8 小时内施行紧急 CABG 术，但死亡率明显高于择期 CABG 术。

再灌注损伤：急性缺血心肌再灌注时，可出现再灌注损伤，常表现为再灌注性心律失常。各种快速、缓慢性心律失常均可出现，应作好相应的抢救准备。但出现严重心律失常的情况少见，最常见的为一过性非阵发性室性心动过速，对此不必行特殊处理。

（六）血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂

ACEI 有助于改善恢复期心肌的重构，减少 AMI 的病死率和充血性心力衰竭的发生。除非有禁忌证，应全部选用，但前壁 MI 或有 MI 史、心衰和心动过速等高危患者受益更大。通常在初期 24 小时内开始给药，但在完成溶栓治疗后并且血压稳定时开始使用更理想。一般从小剂量口服开始，防止首次应用时发生低血压，在 24～48 小时逐渐增加到目标剂量。如患者不能耐受 ACEI，可考虑给予 ARB，不推荐常规联合应用 ACEI 和 ARB；对能耐受 ACEI 的患者，不推荐常规用 ARB 替代 ACEI。

（七）调脂治疗

他汀类调脂药物的使用同 UA/NSTEMI 患者，见本节 UA/NSTEMI 部分。

（八）抗心律失常和传导障碍治疗

心律失常必须及时消除，以免演变为严重心律失常甚至猝死（见本篇第三章）。

1. 发生室颤或持续多形性室速时，尽快采用非同步直流电除颤或同步直流电复律。单形性室速药物疗效不满意时也应及早用同步直流电复律。

2. 一旦发现室性期前收缩或室速，立即用利多卡因 50～100mg 静脉注射，每 5～10 分钟重复 1 次，至期前收缩消失或总量已达 300mg，继以 1～3mg/min 的速度静脉滴注维持（100mg 加入 5% 葡萄糖液 100ml，滴注 1～3ml/min）。如室性心律失常反复可用胺碘酮治疗。

3. 对缓慢性心律失常可用阿托品 0.5～1mg 肌内或静脉注射。

4. 房室传导阻滞发展到二度或三度，伴有血流动力学障碍者，宜用人工心脏起搏器作临时的经静脉心内膜右心室起搏治疗，待传导阻滞消失后撤除。

5. 室上性快速心律失常选用维拉帕米、地尔硫䓬、美托洛尔、洋地黄制剂或胺碘酮等药物治疗不能控制时，可考虑用同步直流电复律治疗。

笔记

(九)抗休克治疗

根据休克纯属心源性,抑或尚有周围血管舒缩障碍或血容量不足等因素存在,而分别处理。

1. 补充血容量 估计有血容量不足,或中心静脉压和肺动脉楔压低者,用右旋糖酐40或5%~10%葡萄糖液静脉滴注,输液后如中心静脉压上升>18cmH_2O,PCWP>15~18mmHg,则应停止。右心室梗死时,中心静脉压的升高则未必是补充血容量的禁忌。

2. 应用升压药 补充血容量后血压仍不升,而PCWP和CI正常时,提示周围血管张力不足,可用多巴胺[起始剂量3~5μg/(kg·min)],或去甲肾上腺素2~8μg/min,亦可选用多巴酚丁胺[起始剂量3~10μg/(kg·min)]静脉滴注。

3. 应用血管扩张剂 经上述处理血压仍不升,而PCWP增高,CI低或周围血管显著收缩以致四肢厥冷并有发绀时,硝普钠15μg/min开始静脉滴注,每5分钟逐渐增量至PCWP降至15~18mmHg;硝酸甘油10~20μg/min开始静脉滴注,每5~10分钟增加5~10μg/min直至左心室充盈压下降。

4. 其他 治疗休克的其他措施包括纠正酸中毒、避免脑缺血、保护肾功能,必要时应用洋地黄制剂等。为了降低心源性休克的病死率,有条件的医院考虑用主动脉内球囊反搏术或左心室辅助装置进行辅助循环,然后做选择性冠状动脉造影,随即施行介入治疗或主动脉-冠状动脉旁路移植手术,可挽救一些患者的生命。

(十)抗心力衰竭治疗

主要是治疗急性左心衰竭,以应用吗啡(或哌替啶)和利尿剂为主,亦可选用血管扩张剂减轻左心室的负荷,或用多巴酚丁胺10μg/(kg·min)静脉滴注或用短效ACEI从小剂量开始等治疗(参见本篇第二章)。洋地黄制剂可能引起室性心律失常宜慎用。由于最早期出现的心力衰竭主要是坏死心肌间质充血、水肿引起顺应性下降所致,而左心室舒张末期容量尚不增大,因此在梗死发生后24小时内宜尽量避免使用洋地黄制剂。有右心室梗死的患者应慎用利尿剂。

(十一)右心室心肌梗死的处理

治疗措施与左心室梗死略有不同。右心室心肌梗死引起右心衰竭伴低血压,而无左心衰竭的表现时,宜扩张血容量。在血流动力学监测下静脉滴注输液,直到低血压得到纠正或PCWP达15~18mmHg。如输液1~2L低血压仍未能纠正者可用正性肌力药,以多巴酚丁胺为优。不宜用利尿药。伴有房室传导阻滞者可予以临时起搏。

(十二)其他治疗

下列疗法可能有助于挽救濒死心肌,有防止梗死扩大,缩小缺血范围,加快愈合的作用,有些尚未完全成熟或疗效尚有争论的治疗,可根据患者具体情况考虑选用。

1. 钙通道阻滞剂 在起病的早期,如无禁忌证可尽早使用美托洛尔、阿替洛尔或卡维地洛等β受体拮抗剂,尤其是前壁MI伴有交感神经功能亢进者,可能防止梗死范围的扩大,改善急、慢性期的预后,但应注意其对心脏收缩功能的抑制。钙通道阻滞剂中的地尔硫䓬可能有类似效果,如有β受体拮抗剂禁忌者可考虑应用。不推荐AMI患者常规使用钙通道阻滞剂。

2. 极化液疗法 氯化钾1.5g、胰岛素10U加入10%葡萄糖液500ml中,静脉滴注,1~2次/日,7~14天为一疗程。可促进心肌摄取和代谢葡萄糖,使钾离子进入细胞内,恢复细胞膜的极化状态,以利心脏的正常收缩、减少心律失常。

(十三)恢复期的处理

如病情稳定,体力增进,可考虑出院。近年主张出院前作症状限制性运动负荷心电图、放射性核素和(或)超声显像检查,对未行血运重建者,如显示心肌缺血或心功能较差,宜行冠状动脉造影检查考虑进一步处理。提倡AMI恢复后,进行康复治疗,逐步作适当的体育锻炼,有利于体力和工作能力的增进。经2~4个月的体力活动锻炼后,酌情恢复部分或轻工作,以后部分患者

笔记

可恢复全天工作，但应避免过重体力劳动或精神过度紧张。

【预后】

预后与梗死范围的大小、侧支循环产生的情况以及治疗是否及时有关。急性期住院病死率过去一般为30%左右，采用监护治疗后降至15%左右，采用溶栓疗法后再降至8%左右，住院90分钟内施行介入治疗后进一步降至4%左右。死亡多发生在第一周内，尤其在数小时内，发生严重心律失常、休克或心力衰竭者，病死率尤高。

【预防】

在正常人群中预防动脉粥样硬化和冠心病属一级预防，已有冠心病和MI病史者还应预防再次梗死和其他心血管事件称之为二级预防，二级预防可参考本节第一部分UA/NSTEMI的ABCDE方案。

第五节　冠状动脉疾病的其他表现形式

一、血管痉挛性心绞痛

血管痉挛性心绞痛也称变异型心绞痛，最早于1959年由Prinzmetal首先提出，几乎完全都在静息情况下发生，无体力劳动或情绪激动等诱因，常常伴随一过性ST段抬高或压低，冠状动脉造影证实一过性冠状动脉痉挛存在。

冠状动脉痉挛发生机制目前尚不清楚，内皮功能障碍引发炎症瀑布反应、内源性血管活性因子失衡促发以及交感与副交感神经调节失调可能与血管痉挛性心绞痛的发病密切相关。

与慢性稳定型心绞痛相比，血管痉挛性心绞痛患者常常较为年轻，除吸烟较多外，大多数患者缺乏冠心病易患因素，发病时间多集中在午夜至上午8点之间。其临床表现并不与冠状动脉的狭窄程度成正比，麦角新碱或乙酰胆碱可诱发冠状动脉痉挛。若长时间冠状动脉持续痉挛，则可能导致AMI、恶性室性心律失常甚至猝死。

钙通道阻滞剂和硝酸酯类药物通过扩张痉挛的冠状动脉成为治疗血管痉挛性心绞痛的主要手段，但是远期疗效尚不确切。此外，戒烟限酒等生活方式调节，同时控制高血压、糖尿病、血脂异常及肥胖等危险因素也具有非常重要的意义。

二、无症状性心肌缺血

无症状性心肌缺血也称隐匿型冠心病，分两种类型：①Ⅰ型无症状性缺血：发生于冠状动脉狭窄的患者，心肌缺血可以很严重甚至发生心肌梗死，但临床上患者无心绞痛症状，可能系患者心绞痛警告系统缺陷，该型较少见；②Ⅱ型无症状性心肌缺血：较常见，发生于存在稳定型心绞痛、UA或血管痉挛性心绞痛的患者，这些患者存在的无症状心肌缺血常在心电监护时被发现。

无症状型心肌缺血的发病机制尚不清楚，可能与下列因素有关：①糖尿病患者的无痛性心肌缺血及无痛性MI，可能与自主神经疾病有关；②患者的疼痛阈值增高；③患者产生大量的内源性阿片类物质（内啡肽），提高痛觉阈值；④Ⅱ型无症状性心肌缺血患者，无症状心肌缺血可能是由于心肌缺血的程度较轻，或有较好的侧支循环。

这类患者与其他类型的冠心病患者的不同在于并无临床症状，但又不是单纯的冠状动脉粥样硬化，因为已有心肌缺血的客观表现（心电图或放射性核素心肌显像），因而部分患者可能为早期冠心病，可能突然转为心绞痛或MI，亦可能逐渐演变为心脏扩大，发生心力衰竭或心律失常，个别患者也可能猝死。诊断此类患者，可为他们提供较早期治疗的机会。

有效防止心肌缺血发作的药物（硝酸酯类、β受体拮抗剂以及钙通道阻滞剂）也对减少或消除无症状性心肌缺血的发作有效，联合用药效果更好。血运重建术可减少40%～50%的心脏缺

笔记

血发作。

三、冠状动脉造影结果正常的胸痛——X综合征

X综合征通常指患者具有心绞痛或类似于心绞痛的症状，运动平板试验出现ST段下移而冠状动脉造影无异常表现。本病的预后通常良好，但由于临床症状的存在，常使得患者反复就医，导致各种检查措施的过度应用、药品的消耗以及生活质量的下降，日常工作受影响。此类患者占因胸痛而行冠状动脉造影检查患者总数的10%～30%。本病病因尚不清楚，其中一部分患者在运动负荷试验或心房调搏术时心肌乳酸产生增多，提示心肌缺血。另外，微血管灌注功能障碍、交感神经占主导地位的自主神经功能失调、痛觉阈值降低等，均可导致本病的发生。血管内超声及多普勒血流测定显示可有冠状动脉内膜增厚，早期动脉粥样硬化斑块形成及冠状动脉血流储备降低。

本病以绝经期前女性多见。心电图可正常，也可有非特异性ST-T改变，近20%的患者可有平板运动试验阳性。本病无特异治疗，β受体拮抗剂和钙通道阻滞剂均可以减少胸痛发作次数，硝酸甘油并不能提高大部分患者的运动耐量，但可以改善部分患者的症状，可尝试使用。

四、心　肌　桥

冠状动脉通常走行于心外膜下的结缔组织中，如果一段冠状动脉走行于心肌内，这束心肌纤维被称为心肌桥，走行于心肌桥下的冠状动脉被称为壁冠状动脉。由于壁冠状动脉在每一个心动周期的收缩期被挤压，而产生远端心肌缺血，临床上可表现为类似心绞痛的症状、心律失常、甚至MI或猝死。冠状动脉造影患者中的检出率为0.51%～16%，尸体解剖的检出率为15%～85%，说明大部分心肌桥并没有临床意义。

由于心肌桥存在，导致其近端的收缩期前向血流逆转，而损伤该处的血管内膜，所以该处容易形成动脉粥样硬化斑块，冠状动脉造影显示该节段收缩期血管管腔被挤压，舒张期恢复正常，被称为"挤奶现象(milking effect)"。本病无特异性治疗，β受体拮抗剂及钙通道阻滞剂等降低心肌收缩力的药物可缓解症状。曾有人尝试使用植入支架治疗壁冠状动脉受压，大多数支架可见内膜增生，导致再狭窄，因此并不提倡。手术分离壁冠状动脉曾被认为根治此病的方法，但也有再复发的病例。一旦诊断此病，除非绝对需要，应避免使用硝酸酯类药物及多巴胺等正性肌力药物。

（葛均波）

笔记

第五章 高 血 压

第一节 原发性高血压

原发性高血压(primary hypertension)是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征,通常简称为高血压。高血压常与其他心血管病危险因素共存,是重要的心脑血管疾病危险因素,可损伤重要脏器,如心、脑、肾的结构和功能,最终导致这些器官的功能衰竭。

【血压分类和定义】

人群中血压呈连续性正态分布,正常血压和高血压的划分无明确界线,高血压的标准是根据临床及流行病学资料界定的。目前,我国采用的血压分类和标准见表3-5-1。高血压定义为未使用降压药物的情况下诊室收缩压≥140mmHg和(或)舒张压≥90mmHg。根据血压升高水平,进一步将高血压分为1~3级。

表3-5-1 血压水平分类和定义(单位:mmHg)

分类	收缩压		舒张压
正常血压	<120	和	<80
正常高值血压	120~139	和(或)	80~89
高血压	≥140	和(或)	≥90
1级高血压(轻度)	140~159	和(或)	90~99
2级高血压(中度)	160~179	和(或)	100~109
3级高血压(重度)	≥180	和(或)	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	和	<90

注:当收缩压和舒张压分属于不同分级时,以较高的级别作为标准。以上标准适用于任何年龄的成年男性和女性

【流行病学】

高血压患病率和发病率在不同国家、地区或种族之间有差别,工业化国家较发展中国家高,美国黑人约为白人的2倍。高血压患病率、发病率及血压水平随年龄增加而升高。高血压在老年人较为常见,尤以单纯收缩期高血压为多。

我国自20世纪50年代以来进行了3次(1959年,1979年,1991年)较大规模的成人血压普查,高血压患病率分别为5.11%,7.73%与11.88%,总体呈明显上升趋势。2002年卫生部组织的全国27万人群营养与健康状况调查显示,我国18岁以上成人高血压患病率已达到18.80%。然而,我国人群高血压知晓率、治疗率和控制率分别为30.2%、24.7%和6.1%,依然很低。

我国高血压患病率和流行存在地区、城乡和民族差别,随年龄增长而升高。北方高于南方,华北和东北属于高发区;沿海高于内地;城市高于农村;高原少数民族地区患病率较高。男、女性高血压总体患病率差别不大,青年期男性略高于女性,中年后女性稍高于男性。

【病因和发病机制】

原发性高血压的病因为多因素,尤其是遗传和环境因素交互作用的结果。但是遗传与环境因素具体通过何种途径升高血压,至今尚无完整统一的认识,原因如下:首先,高血压不是一种均匀同质性疾病,不同个体间病因和发病机制不尽相同;其次,高血压病程较长,进展一般较缓

笔记

慢，不同阶段始动、维持和加速机制不同。因此，高血压是多因素、多环节、多阶段和个体差异性较大的疾病。

（一）与高血压发病有关的因素

1. 遗传因素 高血压具有明显的家族聚集性。父母均有高血压，子女发病概率高达46%。约60%高血压患者有高血压家族史。高血压的遗传可能存在主要基因显性遗传和多基因关联遗传两种方式。在遗传表型上，不仅高血压发生率体现遗传性，而且在血压高度、并发症发生以及其他有关因素如肥胖等也有遗传性。近年来有关高血压的基因研究报道很多，但尚无突破性进展。关于高血压的基因定位，在全世界进行的二十多个高血压全基因组扫描研究中，共有三十多个可能有关的染色体区段。

2. 环境因素

（1）饮食：不同地区人群血压水平和高血压患病率与钠盐平均摄入量显著正相关，但同一地区人群中个体间血压水平与摄盐量并不相关，摄盐过多导致血压升高主要见于对盐敏感的人群。钾摄入量与血压呈负相关。高蛋白质摄入属于升压因素。饮食中饱和脂肪酸或饱和脂肪酸/多不饱和脂肪酸比值较高也属于升压因素。饮酒量与血压水平线性相关，尤其与收缩压相关性更强。我国人群叶酸普遍缺乏，导致血浆同型半胱氨酸水平增高，与高血压发病正相关，尤其增加高血压引起脑卒中的风险。

（2）精神应激：城市脑力劳动者高血压患病率超过体力劳动者，从事精神紧张度高的职业者发生高血压的可能性较大，长期生活在噪声环境中听力敏感性减退者患高血压也较多。此类高血压患者经休息后症状和血压可获得一定改善。

（3）吸烟：吸烟可使交感神经末梢释放去甲肾上腺素增加而使血压增高，同时可以通过氧化应激损害一氧化氮（NO）介导的血管舒张引起血压增高。

3. 其他因素

（1）体重：体重增加是血压升高的重要危险因素。肥胖的类型与高血压发生关系密切，腹型肥胖者容易发生高血压。

（2）药物：服避孕药妇女血压升高发生率及程度与服药时间长短有关。口服避孕药引起的高血压一般为轻度，并且可逆转，在终止服药后3～6个月血压常恢复正常。其他如麻黄素、肾上腺皮质激素、非甾体类抗炎药（NSAIDs）、甘草等也可使血压增高。

（3）睡眠呼吸暂停低通气综合征（SAHS）：SAHS是指睡眠期间反复发作性呼吸暂停。有中枢性和阻塞性之分。SAHS患者50%有高血压，血压升高程度与SAHS病程和严重程度有关。

（二）高血压的发病机制

1. 神经机制 各种原因使大脑皮质下神经中枢功能发生变化，各种神经递质浓度与活性异常，包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、神经肽Y、5-羟色胺、血管加压素、脑啡肽、脑钠肽和中枢肾素-血管紧张素系统，最终使交感神经系统活性亢进，血浆儿茶酚胺浓度升高，阻力小动脉收缩增强而导致血压增高。

2. 肾脏机制 各种原因引起肾性水、钠潴留，增加心排血量，通过全身血流自身调节使外周血管阻力和血压升高，启动压力-利尿钠（pressure-natriuresis）机制再将潴留的水、钠排泄出去。也可能通过排钠激素分泌释放增加，例如内源性类洋地黄物质，在排泄水、钠同时使外周血管阻力增高而使血压增高。这个学说的理论意义在于将血压升高作为维持体内水、钠平衡的一种代偿方式。现代高盐饮食的生活方式加上遗传性或获得性肾脏排钠能力的下降是许多高血压患者的基本病理生理异常。

有较多因素可引起肾性水、钠潴留，例如亢进的交感活性使肾血管阻力增加；肾小球有微小结构病变；肾脏排钠激素（前列腺素、激肽酶、肾髓质素）分泌减少，肾外排钠激素（内源性类洋地黄物质、心房肽）分泌异常，或者潴钠激素（18-羟去氧皮质酮、醛固酮）释放增多。低出生体重儿

笔记

也可以通过肾脏机制导致高血压。

3. 激素机制 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活。

经典的RAAS包括:肾小球入球动脉的球旁细胞分泌肾素,激活从肝脏产生的血管紧张素原(AGT),生成血管紧张素Ⅰ(ATⅠ),然后经肺循环的转换酶(ACE)生成血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)。ATⅡ是RAAS的主要效应物质,作用于血管紧张素Ⅱ受体(AT1),使小动脉平滑肌收缩,刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮,通过交感神经末梢突触前膜的正反馈使去甲肾上腺素分泌增加,这些作用均可使血压升高。近年来发现很多组织,例如血管壁、心脏、中枢神经、肾脏及肾上腺,也有RAAS各种组成成分。组织RAAS对心脏、血管的功能和结构所起的作用,可能在高血压发生和维持中有更大影响。另有研究表明ATⅠ和ATⅡ可以通过多条途径产生血管紧张素1~7(A1~7),A1~7通过与G蛋白偶联的MAS受体发挥扩血管以及抑制血管平滑肌细胞增殖作用,使我们更全面理解RAAS的心血管作用。

4. 血管机制 大动脉和小动脉结构和功能的变化在高血压发病中发挥着重要作用。覆盖在血管壁内表面的内皮细胞能生成、激活和释放各种血管活性物质,例如一氧化氮(NO)、前列环素(PGI2)、内皮素(ET-1)、内皮依赖性血管收缩因子(EDCF)等,调节心血管功能。年龄增长以及各种心血管危险因素,例如血脂异常、血糖升高、吸烟、高同型半胱氨酸血症等,导致血管内皮细胞功能异常,使氧自由基产生增加,NO灭活增强,血管炎症,氧化应激(oxidative stress)反应等影响动脉弹性功能和结构。由于大动脉弹性减退,脉搏波传导速度增快,反射波抵达中心大动脉的时相从舒张期提前到收缩期,出现收缩期延迟压力波峰,可以导致收缩压升高,舒张压降低,脉压增大。阻力小动脉结构(血管数目稀少或壁/腔比值增加)和功能(弹性减退和阻力增大)改变,影响外周压力反射点的位置或反射波强度,也对脉压增大起重要作用。

5. 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是指必须以高于正常的血胰岛素释放水平来维持正常的糖耐量,表示机体组织对胰岛素处理葡萄糖的能力减退。约50%原发性高血压患者存在不同程度的IR,在肥胖、血甘油三酯升高、高血压及糖耐量减退同时并存的四联症患者中最为明显。近年来认为IR是2型糖尿病和高血压发生的共同病理生理基础,但IR是如何导致血压升高,尚未获得肯定解释。多数认为是IR造成继发性高胰岛素血症引起的,继发性高胰岛素血症使肾脏水钠重吸收增强,交感神经系统活性亢进,动脉弹性减退,从而使血压升高。在一定意义上,胰岛素抵抗所致交感活性亢进使机体产热增加,是对肥胖的一种负反馈调节,这种调节以血压升高和血脂代谢障碍为代价。

【病理生理和病理】

从血流动力学角度,血压主要决定于心输出量和体循环周围血管阻力,平均动脉血压(MBP)=心输出量(CO)×总外周血管阻力(PR)。随年龄增加常可呈现不同血流动力学特征:

1. 对于年轻人而言,血流动力学主要改变为心输出量增加和主动脉硬化,体现了交感神经系统的过度激活,一般发生于男性。

2. 对于中年(30~50岁)而言,主要表现为舒张压增高,伴或不伴收缩压增高。单纯舒张期高血压常见于中年男性,伴随体重增加。血流动力学主要特点为周围血管阻力增加而心输出量并不增加。

3. 对于老年而言,单纯收缩期高血压是最常见的类型。流行病学显示人群收缩压随年龄增长而增高,而舒张压增长至55岁后逐渐下降。脉压的增加提示中心动脉的硬化以及周围动脉回波速度的增快导致收缩压增加。单纯收缩期高血压常见于老年和妇女,也是舒张性心力衰竭的主要危险因素之一。

心脏和血管是高血压病理生理作用的主要靶器官,早期可无明显病理改变。长期高血压引起的心脏改变主要是左心室肥厚和扩大。而全身小动脉病变则主要是壁/腔比值增加和管腔内径缩小,导致重要靶器官如心、脑、肾组织缺血。长期高血压及伴随的危险因素可促进动脉粥样

笔记

硬化的形成及发展。目前认为血管内皮功能障碍是高血压最早期和最重要的血管损害。

(一) 心脏

长期压力负荷增高,儿茶酚胺与ATⅡ等生长因子都可刺激心肌细胞肥大和间质纤维化引起左心室肥厚和扩张,称为高血压性心脏病。左心室肥厚可以使冠状动脉血流储备下降,特别是在氧耗量增加时,导致心内膜下心肌缺血。高血压性心脏病常可合并冠状动脉粥样硬化和微血管病变。

(二) 脑

长期高血压使脑血管发生缺血与变性,形成微动脉瘤,一旦破裂可发生脑出血。高血压促使脑动脉粥样硬化,粥样斑块破裂可并发脑血栓形成。脑小动脉闭塞性病变,引起针尖样小范围梗死病灶,称为腔隙性脑梗死。高血压的脑血管病变部位,特别容易发生在大脑中动脉的豆纹动脉、基底动脉的旁正中动脉和小脑齿状核动脉。这些血管直接来自压力较高的大动脉,血管细长而且垂直穿透,容易形成微动脉瘤或闭塞性病变。因此脑卒中通常累及壳核、丘脑、尾状核、内囊等部位。

(三) 肾脏

长期持续高血压使肾小球内囊压力升高,肾小球纤维化、萎缩,肾动脉硬化,导致肾实质缺血和肾单位不断减少。慢性肾衰竭是长期高血压的严重后果之一,尤其在合并糖尿病时。恶性高血压时,入球小动脉及小叶间动脉发生增殖性内膜炎及纤维素样坏死,可在短期内出现肾衰竭。

(四) 视网膜

视网膜小动脉早期发生痉挛,随着病程进展出现硬化。血压急骤升高可引起视网膜渗出和出血。眼底检查有助于对高血压严重程度的了解,目前采用Keith-Wagener眼底分级法:Ⅰ级:视网膜动脉变细、反光增强;Ⅱ级:视网膜动脉狭窄、动静脉交叉压迫;Ⅲ级:在上述病变基础上有眼底出血及棉絮状渗出;Ⅳ级:上述基础上又出现视盘水肿。

【临床表现及并发症】

(一) 症状

大多数起病缓慢,缺乏特殊临床表现,导致诊断延迟,仅在测量血压时或发生心、脑、肾等并发症时才被发现。常见症状有头晕、头痛、颈项板紧、疲劳、心悸等,也可出现视力模糊、鼻出血等较重症状,典型的高血压头痛在血压下降后即可消失。高血压患者可以同时合并其他原因的头痛,往往与血压水平无关,例如精神焦虑性头痛、偏头痛、青光眼等。如果突然发生严重头晕与眩晕,要注意可能是脑血管病或者降压过度、直立性低血压。高血压患者还可以出现受累器官的症状,如胸闷、气短、心绞痛、多尿等。另外,有些症状可能是降压药的不良反应所致。

(二) 体征

高血压体征一般较少。周围血管搏动、血管杂音、心脏杂音等是重点检查的项目。应重视的是颈部、背部两侧肋脊角、上腹部脐两侧、腰部肋脊处的血管杂音,较常见。心脏听诊可有主动脉瓣区第二心音亢进、收缩期杂音或收缩早期喀喇音。

有些体征常提示继发性高血压可能,例如腰部肿块提示多囊肾或嗜铬细胞瘤;股动脉搏动延迟出现或缺如,下肢血压明显低于上肢,提示主动脉缩窄;向心性肥胖、紫纹与多毛,提示皮质醇增多症。

【并发症】

1. **脑血管病** 包括脑出血、脑血栓形成、腔隙性脑梗死、短暂性脑缺血发作。参阅神经科教材。

2. **心力衰竭和冠心病** 参阅本篇第二章和第四章。

3. **慢性肾衰竭** 参阅第五篇第十三章。

笔记

4. 主动脉夹层 参阅本篇第十二章。

【实验室检查】

（一）基本项目

血液生化（钾、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和尿酸、肌酐）；全血细胞计数、血红蛋白和血细胞比容；尿液分析（蛋白、糖和尿沉渣镜检）；心电图。

（二）推荐项目

24小时动态血压监测、超声心动图、颈动脉超声、餐后2小时血糖、血同型半胱氨酸、尿白蛋白定量、尿蛋白定量、眼底、胸部X线检查、脉搏波传导速度以及踝臂血压指数等。

动态血压监测（ambulatory blood pressure monitoring，ABPM）是由仪器自动定时测量血压，每隔15～30分钟自动测压，连续24小时或更长时间。正常人血压呈明显的昼夜节律，表现为双峰一谷，在上午6～10时及下午4～8时各有一高峰，而夜间血压明显降低。目前认为动态血压的正常参考范围为：24小时平均血压<130/80mmHg，白天血压均值<135/85mmHg，夜间血压均值<120/70mmHg。动态血压监测可诊断白大衣高血压，发现隐蔽性高血压，检查顽固难治性高血压的原因，评估血压升高程度、短时变异和昼夜节律以及治疗效果等。

（三）选择项目

对怀疑为继发性高血压患者，根据需要可以分别选择以下检查项目：血浆肾素活性、血和尿醛固酮、血和尿皮质醇、血游离甲氧基肾上腺素及甲氧基去甲肾上腺素、血和尿儿茶酚胺、动脉造影、肾和肾上腺超声、CT或MRI、睡眠呼吸监测等。对有并发症的高血压患者，进行相应的脑功能、心功能和肾功能检查。

【诊断和鉴别诊断】

高血压诊断主要根据诊室测量的血压值，采用经核准的水银柱或电子血压计，测量安静休息坐位时上臂肱动脉部位血压，一般需非同日测量三次血压值收缩压均≥140mmHg和（或）舒张压均≥90mmHg可诊断高血压。患者既往有高血压史，正在使用降压药物，血压虽然正常，也诊断为高血压。也可参考家庭自测血压收缩压≥135mmHg和（或）舒张压≥85mmHg和24小时动态血压收缩压平均值≥130mmHg和（或）舒张压≥80mmHg，白天收缩压平均值≥135mmHg和（或）舒张压平均值≥85mmHg，夜间收缩压平均值≥120mmHg和（或）舒张压平均值≥70mmHg进一步评估血压状态。一般来说，左、右上臂的血压相差<1.33～2.66kPa（10～20mmHg），右侧>左侧。如果左、右上臂血压相差较大，要考虑一侧锁骨下动脉及远端有阻塞性病变。如疑似直立性低血压的患者还应测量平卧位和站立位血压。是否血压升高，不能仅凭1次或2次诊室血压测量值，需要经过一段时间的随访，进一步观察血压变化和总体水平。

一旦诊断高血压，必须鉴别是原发性还是继发性。继发性高血压的诊断与治疗参见本章第二节和本书有关篇章。

【预后】

高血压患者的预后不仅与血压水平有关，而且与是否合并其他心血管危险因素以及靶器官损害程度有关。因此从指导治疗和判断预后的角度，应对高血压患者进行心血管危险分层，将高血压患者分为低危、中危、高危和很高危。具体危险分层标准根据血压升高水平（1、2、3级）、其他心血管危险因素、糖尿病、靶器官损害以及并发症情况，见表3-5-2。用于分层的其他心血管危险因素、靶器官损害和并发症见表3-5-3。

【治疗】

（一）目的与原则

原发性高血压目前尚无根治方法。临床证据表明收缩压下降10～20mmHg或舒张压下降5～6mmHg，3～5年内脑卒中、冠心病与心脑血管病死亡率事件分别减少38%、16%与20%，心

笔记

表 3-5-2 高血压患者心血管危险分层标准

其他危险因素和病史	高血压		
	1 级	2 级	3 级
无	低危	中危	高危
1～2 个其他危险因素	中危	中危	很高危
≥3 个其他危险因素或靶器官损害	高危	高危	很高危
临床并发症或合并糖尿病	很高危	很高危	很高危

表 3-5-3 影响高血压患者心血管预后的重要因素

心血管危险因素	靶器官损害	伴随临床疾患
• 高血压(1～3 级) • 年龄>55(男性),>65(女性) • 吸烟 • 糖耐量受损和(或)空腹血糖受损 • 血脂异常 TC≥5.7mmol/L(220mg/dl)或 LDL-C>3.3mmol/L(130mg/dl)或 HDL-C<1.0mmol/L(40mg/dl) • 早发心血管病家族史(一级亲属发病年龄男性<55 岁,女性<65 岁 • 腹型肥胖(腰围男性≥90cm,女性≥85cm 或肥胖(BMI≥28kg/m^2) • 血同型半胱氨酸升高(≥10μmol/L)	• 左心室肥厚 心电图:Sokolow(SV_1+RV_5)>38mm 或 Cornell($RaVL+SV_3$)>2440mm·ms 超声心动 LVMI 男性≥125g/m^2,女性≥120g/m^2 • 颈动脉超声 IMT≥0.9mm 或动脉粥样硬化斑块 • 颈股动脉 PWV≥12m/s • ABI<0.9 • eGFR<60ml/(min·1.73m^2)或血肌酐轻度升高 115～133μmol/L(1.3～1.5mg/dl,男性)107～124μmol/L(1.2～1.4mg/dl,女性) • 尿微量白蛋白 30～300mg/24h 或白蛋白/肌酐≥30mg/g	• 脑血管病 脑出血,缺血性脑卒中,短暂性脑缺血发作 • 心脏疾病 心肌梗死,心绞痛,冠状动脉血运重建,慢性心力衰竭 • 肾脏疾病 糖尿病肾病,肾功能受损,肌酐≥133μmol/L(1.5mg/dl,男性), ≥124μmol/L(1.4mg/dl,女性) 尿蛋白≥300mg/24h • 周围血管病 • 视网膜病变 出血或渗出,视盘水肿 • 糖尿病

注:TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;BMI:体重指数;LVMI:左心室质量指数;IMT:内膜中层厚度;ABI:踝臂指数;PWV:脉搏波传导速度;eGFR:估测的肾小球滤过率

力衰竭减少 50% 以上,高危患者获益更为明显。降压治疗的最终目的是减少高血压患者心、脑血管病的发生率和死亡率。

高血压治疗原则如下:

1. **治疗性生活方式干预** 适用于所有高血压患者。①减轻体重:将 BMI 尽可能控制在<24kg/m^2;体重降低对改善胰岛素抵抗、糖尿病、血脂异常和左心室肥厚均有益;②减少钠盐摄入:膳食中约 80% 钠盐来自烹调用盐和各种腌制品,所以应减少烹调用盐,每人每日食盐量以不超过 6g 为宜;③补充钾盐:每日吃新鲜蔬菜和水果;④减少脂肪摄入:减少食用油摄入,少吃或不吃肥肉和动物内脏;⑤戒烟限酒;⑥增加运动:运动有利于减轻体重和改善胰岛素抵抗,提高心血管调节适应能力,稳定血压水平;⑦减轻精神压力,保持心态平衡;⑧必要时补充叶酸制剂。

2. **降压药物治疗对象** ①高血压 2 级或以上患者;②高血压合并糖尿病,或者已经有心、脑、肾靶器官损害或并发症患者;③凡血压持续升高,改善生活方式后血压仍未获得有效控制者。从心血管危险分层的角度,高危和很高危患者必须使用降压药物强化治疗。

3. **血压控制目标值** 目前一般主张血压控制目标值应<140/90mmHg。糖尿病、慢性肾脏

笔记

病、心力衰竭或病情稳定的冠心病合并高血压患者，血压控制目标值<130/80mmHg。对于老年收缩期高血压患者，收缩压控制于150mmHg以下，如果能够耐受可降至140mmHg以下。应尽早将血压降低到上述目标血压水平，但并非越快越好。大多数高血压患者，应根据病情在数周至数月内将血压逐渐降至目标水平。年轻、病程较短的高血压患者，可较快达标。但老年人、病程较长或已有靶器官损害或并发症的患者，降压速度宜适度缓慢。

4. 多重心血管危险因素协同控制 各种心血管危险因素之间存在关联，大部分高血压患者合并其他心血管危险因素。降压治疗后尽管血压控制在正常范围，其他危险因素依然对预后产生重要影响，因此降压治疗时应同时兼顾其他心血管危险因素控制。降压治疗方案除了必须有效控制血压，还应兼顾对糖代谢、脂代谢、尿酸代谢等多重危险因素的控制。

（二）降压药物治疗

1. 降压药物应用基本原则 使用降压药物应遵循以下4项原则，即小剂量开始，优先选择长效制剂，联合用药及个体化。

（1）小剂量：初始治疗时通常应采用较小的有效治疗剂量，根据需要逐步增加剂量。

（2）优先选择长效制剂：尽可能使用每天给药1次而有持续24小时降压作用的长效药物，从而有效控制夜间血压与晨峰血压，更有效预防心脑血管并发症。如使用中、短效制剂，则需给药每天2～3次，以达到平稳控制血压的目的。

（3）联合用药：可增加降压效果又不增加不良反应，在低剂量单药治疗效果不满意时，可以采用两种或两种以上降压药物联合治疗。事实上，2级以上高血压为达到目标血压常需联合治疗。对血压≥160/100mmHg或高于目标血压20/10mmHg或高危及以上患者，起始即可采用小剂量两种药物联合治疗或用固定复方制剂。

（4）个体化：根据患者具体情况、药物有效性和耐受性，兼顾患者经济条件及个人意愿，选择适合患者的降压药物。

2. 降压药物种类 目前常用降压药物可归纳为五大类，即利尿剂、β受体拮抗剂、钙通道阻滞剂（CCB）、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），详见表3-5-4。

表3-5-4 常用降压药物名称、剂量及用法

药物分类	药物名称	单次剂量	用法（每日）
利尿药	氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）	12.5mg	1～2次
	氨苯蝶啶（triamterene）	50mg	1～2次
	阿米洛利（amiloride）	5～10mg	1次
	呋塞米（furosemide）	20～40mg	1～2次
	吲达帕胺（indapamide）	1.25～2.5mg	1次
β受体拮抗剂	普萘洛尔（propranolol）	10～20mg	2～3次
	美托洛尔（metoprolol）	25～50mg	2次
	阿替洛尔（atenolol）	50～100mg	1次
	倍他洛尔（betaxolol）	10～20mg	1次
	比索洛尔（bisoprolol）	5～10mg	1次
	卡维地洛（carvedilol）	12.5～25mg	1～2次
	拉贝洛尔（labetalol）	100mg	2～3次
钙通道阻滞剂	硝苯地平（nifedipine）	5～10mg	3次

笔记

续表

药物分类	药物名称	单次剂量	用法(每日)
	硝苯地平控释剂(nifedipine GITS)	30~60mg	1次
	尼卡地平(nicardipine)	40mg	2次
	尼群地平(nitredipine)	10mg	2次
	非洛地平缓释剂(felodipine SR)	5~10mg	1次
	氨氯地平(amlodipine)	5~10mg	1次
	左旋氨氯地平(Levamlodipine)	1.25~5mg	1次
	拉西地平(lacidipine)	4~6mg	1次
	乐卡地平(lercanidipine)	10~20mg	1次
	维拉帕米缓释剂(verapamil SR)	240mg	1次
	地尔硫䓬缓释剂(diltiazem SR)	90~180mg	1次
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利(captopril)	12.5~50mg	2~3次
	依那普利(enalapril)	10~20mg	2次
	贝那普利(benazepril)	10~20mg	1次
	赖诺普利(lisinopril)	10~20mg	1次
	雷米普利(ramipril)	2.5~10mg	1次
	福辛普利(fosinopril)	10~20mg	1次
	西拉普利(cilazapril)	2.5~5mg	1次
	培哚普利(perindopril)	4~8mg	1次
血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	氯沙坦(losartan)	50~100mg	1次
	缬沙坦(valsartan)	80~160mg	1次
	厄贝沙坦(irbesartan)	150~300mg	1次
	替米沙坦(telmisartan)	40~80mg	1次
	奥美沙坦(olmesartan)	20~40mg	1次
	坎地沙坦(candesartan)	8~16mg	1次

注:具体使用剂量及注意事项请参照药物使用说明书

3. 各类降压药物作用特点

(1) 利尿剂:有噻嗪类、袢利尿剂和保钾利尿剂三类。噻嗪类使用最多,常用的有氢氯噻嗪。降压作用主要通过排钠,减少细胞外容量,降低外周血管阻力。降压起效较平稳、缓慢,持续时间相对较长,作用持久。适用于轻、中度高血压,对单纯收缩期高血压、盐敏感性高血压、合并肥胖或糖尿病、更年期女性、合并心力衰竭和老年人高血压有较强的降压效应。利尿剂可增强其他降压药的疗效。主要不良反应是低血钾症和影响血脂、血糖、血尿酸代谢,往往发生在大剂量时,因此推荐使用小剂量。其他还包括乏力、尿量增多等,痛风患者禁用。保钾利尿剂可引起高血钾,不宜与ACEI、ARB合用,肾功能不全者慎用。袢利尿剂主要用于合并肾功能不全的高血压患者。

(2) β受体拮抗剂:有选择性(β_1)、非选择性(β_1与β_2)和兼有α受体拮抗三类。该类药物可通过抑制中枢和周围RAAS,抑制心肌收缩力和减慢心率发挥降压作用。降压起效较强而且迅速,不同β受体拮抗剂降压作用持续时间不同。适用于不同程度高血压患者,尤其是心率较

笔记

快的中、青年患者或合并心绞痛和慢性心力衰竭者，对老年高血压疗效相对较差。各种 β 受体拮抗剂的药理学和药代动力学情况相差较大，临床上治疗高血压宜使用选择性 β_1 受体拮抗剂或者兼有 α 受体拮抗作用的 β 受体拮抗剂，达到能有效减慢心率的较高剂量。β 受体拮抗剂不仅降低静息血压，而且能抑制体力应激和运动状态下血压急剧升高。使用的主要障碍是心动过缓和一些影响生活质量的不良反应，较高剂量治疗时突然停药可导致撤药综合征。虽然糖尿病不是使用 β 受体拮抗剂的禁忌证，但它增加胰岛素抵抗，还可能掩盖和延长低血糖反应，使用时应加以注意。不良反应主要有心动过缓、乏力、四肢发冷。β 受体拮抗剂对心肌收缩力、窦房结及房室结功能均有抑制作用，并可增加气道阻力。急性心力衰竭、病态窦房结综合征、房室传导阻滞患者禁用。

(3) 钙通道阻滞剂：根据药物核心分子结构和作用于 L 型钙通道不同的亚单位，钙通道阻滞剂分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类，前者以硝苯地平为代表，后者有维拉帕米和地尔硫䓬。根据药物作用持续时间，钙通道阻滞剂又可分为短效和长效。长效包括长半衰期药物，例如氨氯地平、左旋氨氯地平；脂溶性膜控型药物，例如拉西地平和乐卡地平；缓释或控释制剂，例如非洛地平缓释片、硝苯地平控释片。降压作用主要通过阻滞电压依赖 L 型钙通道减少细胞外钙离子进入血管平滑肌细胞内，减弱兴奋-收缩偶联，降低阻力血管的收缩反应。钙通道阻滞剂还能减轻 ATⅡ和 α_1 肾上腺素能受体的缩血管效应，减少肾小管钠重吸收。钙通道阻滞剂降压起效迅速，降压疗效和幅度相对较强，疗效的个体差异性较小，与其他类型降压药物联合治疗能明显增强降压作用。钙通道阻滞剂对血脂、血糖等无明显影响，服药依从性较好。相对于其他降压药物，钙通道阻滞剂还具有以下优势：对老年患者有较好降压疗效；高钠摄入和非甾体类抗炎症药物不影响降压疗效；对嗜酒患者也有显著降压作用；可用于合并糖尿病、冠心病或外周血管病患者；长期治疗还具有抗动脉粥样硬化作用。主要缺点是开始治疗时有反射性交感活性增强，引起心率增快、面部潮红、头痛、下肢水肿等，尤其使用短效制剂时。非二氢吡啶类抑制心肌收缩和传导功能，不宜在心力衰竭、窦房结功能低下或心脏传导阻滞患者中应用。

(4) 血管紧张素转换酶抑制剂：降压作用主要通过抑制循环和组织 ACE，使 ATⅡ生成减少，同时抑制激肽酶使缓激肽降解减少。降压起效缓慢，3～4 周时达最大作用，限制钠盐摄入或联合使用利尿剂可使起效迅速和作用增强。ACEI 具有改善胰岛素抵抗和减少尿蛋白作用，对肥胖、糖尿病和心脏、肾脏靶器官受损的高血压患者具有相对较好的疗效，特别适用于伴有心力衰竭、心肌梗死、房颤、蛋白尿、糖耐量减退或糖尿病肾病的高血压患者。不良反应主要是刺激性干咳和血管性水肿。干咳发生率约 10%～20%，可能与体内缓激肽增多有关，停用后可消失。高血钾症、妊娠妇女和双侧肾动脉狭窄患者禁用。血肌酐超过 3mg/dl 患者使用时需谨慎，应定期监测血肌酐及血钾水平。

(5) 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂：降压作用主要通过阻滞组织 ATⅡ受体亚型 AT_1，更充分有效地阻断 ATⅡ的血管收缩、水钠潴留与重构作用。近年来的研究表明，阻滞 AT_1 负反馈引起 ATⅡ增加，可激活另一受体亚型 AT_2，能进一步拮抗 AT_1 的生物学效应。降压作用起效缓慢，但持久而平稳。低盐饮食或与利尿剂联合使用能明显增强疗效。多数 ARB 随剂量增大降压作用增强，治疗剂量窗较宽。最大的特点是直接与药物有关的不良反应较少，一般不引起刺激性干咳，持续治疗依从性高。治疗对象和禁忌证与 ACEI 相同。

除上述五大类主要的降压药物外，在降压药发展历史中还有一些药物，包括交感神经抑制剂，例如利血平(reserpine)、可乐定(clonidine)；直接血管扩张剂，例如肼屈嗪(hydrazine)；α_1 受体拮抗剂，例如哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)，曾多年用于临床并有一定的降压疗效，但因副作用较多，目前不主张单独使用，但可用于复方制剂或联合治疗。

4. 降压治疗方案 大多数无并发症的患者可单独或联合使用噻嗪类利尿剂、β 受体拮抗剂、CCB、ACEI 和 ARB，治疗应从小剂量开始。临床实际使用时，患者心血管危险因素状况、靶器

笔记

官损害、并发症、降压疗效、不良反应以及药物费用等，都可能影响降压药的具体选择。目前认为，2级高血压患者在开始时就可以采用两种降压药物联合治疗，联合治疗有利于血压较快达到目标值，也利于减少不良反应。

联合治疗应采用不同降压机理的药物，我国临床主要推荐应用优化联合治疗方案是：ACEI/ARB+二氢吡啶类CCB；ARB/ACEI+噻嗪类利尿剂；二氢吡啶类CCB+噻嗪类利尿剂；二氢吡啶类CCB+β受体拮抗剂。次要推荐使用的联合治疗方案是：利尿剂+β受体拮抗剂；α受体拮抗剂+β受体拮抗剂；二氢吡啶类CCB+保钾利尿剂；噻嗪类利尿剂+保钾利尿剂。三种降压药联合治疗一般必须包含利尿剂。采用合理的治疗方案和良好的治疗依从性，一般可使患者在治疗3～6个月内达到血压控制目标值。对于有并发症的患者，降压药和治疗方案选择应该个体化。

降压治疗的益处主要是通过长期控制血压达到的，所以高血压患者需要长期降压治疗，尤其是高危和很高危患者。在每个患者确立有效治疗方案血压控制后，仍应继续治疗，不应随意停止治疗或频繁改变治疗方案，停降压药后多数患者在半年内又回复到原来的血压水平。由于降压治疗的长期性，因此患者的治疗依从性十分重要。采取以下措施可以提高患者治疗依从性：医师与患者之间保持经常性的良好沟通；让患者和家属参与制订治疗计划；鼓励患者家中自测血压。

【特殊类型高血压的处理】

（一）老年高血压

我国流行病学调查显示60岁以上人群高血压患病率为49%。老年人容易合并多种临床疾病，并发症较多，其高血压的特点是收缩压增高、舒张压下降，脉压增大；血压波动性大，容易出现体位性低血压及餐后低血压；血压昼夜节律异常、白大衣高血压和假性高血压相对常见。老年高血压患者的血压应降至150/90mmHg以下，如能耐受可降至140/90mmHg以下。对于80岁以上高龄老年人降压的目标值为<150/90mmHg。老年高血压降压治疗应强调收缩压达标，同时应避免过度降低血压；在能耐受降压治疗前提下，逐步降压达标，应避免过快降压。CCB、ACEI、ARB、利尿剂或β受体拮抗剂都可以考虑选用。

（二）儿童青少年高血压

儿童青少年高血压以原发性高血压为主，表现为轻、中度血压升高，通常没有明显的临床症状，与肥胖密切相关，近一半儿童高血压患者可发展为成人高血压，左心室肥厚是最常见的靶器官受累。儿童青少年血压明显升高者多为继发性高血压，肾性高血压是首位病因。目前国际上统一采用不同年龄性别血压的90、95和99百分位数作为诊断"正常高值血压"、"高血压"和"严重高血压"的标准。未合并靶器官损害的儿童与青少年高血压应将血压降至95百分位数以下；合并肾脏疾病、糖尿病或出现高血压靶器官损害时，应将血压降至90百分位数以下。绝大多数儿童与青少年高血压患者通过非药物治疗即可达到血压控制目标。但如果生活方式治疗无效，出现高血压临床症状、靶器官损害，合并糖尿病、继发性高血压等情况应考虑药物治疗。ACEI或ARB和CCB在标准剂量下较少发生不良反应，通常作为首选的儿科抗高血压药物；利尿剂通常作为二线抗高血压药物或与其他类型药物联合使用；其他种类药物如α受体拮抗剂和β受体拮抗剂，因为不良反应的限制多用于儿童青少年严重高血压患者的联合用药。

（三）妊娠高血压

参见妇产科教材。

（四）顽固性高血压

顽固性高血压或难治性高血压是指尽管使用了三种以上合适剂量降压药联合治疗（一般应该包括利尿剂），血压仍未能达到目标水平。使用四种或四种以上降压药物血压达标也应考虑为顽固性高血压。对于顽固性高血压，部分患者存在遗传学和药物遗传学方面的因素，多数患者还应该寻找原因，针对具体原因进行治疗，常见原因如下：

笔记

1. 假性难治性高血压 由于血压测量错误、"白大衣现象"或治疗依从性差等导致。血压测量错误包括袖带大小不合适,如上臂围粗大者使用了普通袖带、袖带置于有弹性阻力的衣服(毛线衣)外面、放气速度过快、听诊器置于袖带内、在听诊器上向下压力较大。假性难治性高血压可发生在广泛动脉粥样硬化和钙化的老年人,测量肱动脉血压时需要比硬化的动脉腔内压更高的袖带压力方能阻断血流。以下情况应怀疑假性高血压:血压明显升高而无靶器官损害;降压治疗后在无血压过度下降时产生明显的头晕、乏力等低血压症状;肱动脉处有钙化证据;肱动脉血压高于下肢动脉血压;重度单纯收缩期高血压。

2. 生活方式未获得有效改善 比如体重、食盐摄入未得到有效控制,过量饮酒、未戒烟等导致血压难以控制。

3. 降压治疗方案不合理 采用不合理的联合治疗方案;采用了对某些患者有明显不良反应的降压药,导致无法增加剂量提高疗效和依从性;在多种药物联合方案中未包括利尿剂(包括醛固酮拮抗剂)。

4. 其他药物干扰降压作用 同时服用干扰降压作用的药物是血压难以控制的一个较隐蔽的原因。NSAIDs 引起水、钠潴留,增强对升压激素的血管收缩反应,可抵消除钙通道阻滞剂以外各种降压药的作用。拟交感胺类药物具有激动 α 肾上腺素能活性作用,例如某些滴鼻液、抑制食欲的减肥药,长期使用可升高血压或干扰降压药物作用。三环类抗抑郁药阻止交感神经末梢摄取利血平、可乐定等降压药。环孢素(cyclosporine)刺激内皮素释放,增加肾血管阻力,减少水钠排泄。重组人促红细胞生成素可直接作用于血管,升高周围血管阻力。口服避孕药和糖皮质激素也可拮抗降压药的作用。

5. 容量超负荷 饮食钠摄入过多抵消降压药作用。肥胖、糖尿病、肾脏损害和慢性肾功能不全时通常有容量超负荷。在一些联合治疗依然未能控制血压的患者中,常发现未使用利尿剂,或者利尿剂的选择和剂量不合理。可以采用短期强化利尿治疗试验来判断,联合服用长作用的噻嗪类利尿剂和短作用的袢利尿剂观察治疗效应。

6. 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是肥胖和糖尿病患者发生顽固性高血压的主要原因。在降压药治疗基础上联合使用胰岛素增敏剂,可以明显改善血压控制。肥胖者减轻体重 5kg 就可显著降低血压或减少降压药数量。

7. 继发性高血压 见本章第二节,其中 SAHS、肾动脉狭窄和原发性醛固酮增多症是最常见的原因。

顽固性高血压的处理应该建立在对上述可能原因评估的基础上,进行有效生活方式干预,合理制订降压方案,除外继发性高血压,增加患者依从性,大多数患者血压可以得到控制。经皮肾动脉去交感神经消融治疗也初步显示出有效性和安全性。

(五) 高血压急症和亚急症

高血压急症是指原发性或继发性高血压患者,在某些诱因作用下,血压突然和明显升高(一般超过 180/120mmHg),伴有进行性心、脑、肾等重要靶器官功能不全的表现。高血压急症包括高血压脑病、颅内出血(脑出血和蛛网膜下腔出血)、脑梗死、急性心力衰竭、急性冠状动脉综合征(不稳定型心绞痛、急性非 ST 段抬高和 ST 段抬高心肌梗死)、主动脉夹层、子痫、急性肾小球肾炎、胶原血管病所致肾危象、嗜铬细胞瘤危象及围术期严重高血压等。少数患者病情急骤发展,舒张压持续≥130mmHg,并有头痛,视力模糊,眼底出血、渗出和视盘水肿,肾脏损害突出,持续蛋白尿、血尿与管型尿,称为恶性高血压。应注意血压水平的高低与急性靶器官损害的程度并非呈正比,通常需要使用静脉降压药物。高血压亚急症是指血压明显升高但不伴严重临床症状及进行性靶器官损害。患者可以有血压明显升高造成的症状,如头痛、胸闷、鼻出血和烦躁不安等。血压升高的程度不是区别高血压急症与亚急症的标准,区别两者的唯一标准是有无新近发生的急性进行性靶器官损害。

笔记

及时正确处理高血压急症十分重要，可在短时间内使病情缓解，预防进行性或不可逆性靶器官损害，降低死亡率。高血压急症和亚急症降压治疗的紧迫程度不同，前者需要迅速降低血压，采用静脉途径给药；后者需要在24～48小时内降低血压，可使用快速起效的口服降压药。

1. 治疗原则

（1）及时降低血压：对于高血压急症选择适宜有效的降压药物，静脉滴注给药，同时监测血压。如果情况允许，及早开始口服降压药治疗。

（2）控制性降压：高血压急症时短时间内血压急骤下降，有可能使重要器官的血流灌注明显减少，应采取逐步控制性降压。一般情况下，初始阶段（数分钟到1小时内）血压控制的目标为平均动脉压的降低幅度不超过治疗前水平的25%；在随后的2～6小时内将血压降至较安全水平，一般为160/100mmHg左右；如果可耐受，临床情况稳定，在随后24～48小时逐步降至正常水平。如果降压后发现有重要器官缺血表现，血压降低幅度应更小。在随后的1～2周内，再将血压逐步降到正常水平。

（3）合理选择降压药：处理高血压急症的药物，要求起效迅速，短时间内达到最大作用；作用持续时间短，停药后作用消失较快；不良反应较小。另外，最好在降压过程中不明显影响心率、心输出量和脑血流量。

（4）避免使用的药物：应注意有些降压药不适宜用于高血压急症，甚至有害。利血平肌内注射的降压作用起效较慢，如果短时间内反复注射可导致难以预测的蓄积效应，发生严重低血压，引起明显嗜睡反应，干扰对神志的判断。治疗开始时也不宜使用强力的利尿药，除非有心力衰竭或明显的体液容量负荷过重，因为多数高血压急症时交感神经系统和RAAS过度激活，外周血管阻力明显升高，体内循环血容量减少，强力利尿存在风险。

2. 降压药选择与应用

（1）硝普钠（sodium nitroprusside）：同时直接扩张静脉和动脉，降低前、后负荷。开始以10μg/min静滴，逐渐增加剂量以达到降压作用，一般临床常用最大剂量为200μg/min。使用硝普钠必须密切监测血压，根据血压水平仔细调节滴注速率。停止滴注后，作用仅维持3～5分钟。硝普钠可用于各种高血压急症。在通常剂量下不良反应轻微，有恶心、呕吐、肌肉颤动。硝普钠在体内红细胞中代谢产生氰化物，长期或大剂量使用应注意可能发生硫氰酸中毒，尤其肾功能损害者更容易发生。

（2）硝酸甘油（nitroglycerin）：扩张静脉和选择性扩张冠状动脉与大动脉，降低动脉压作用不及硝普钠。开始时以5～10μg/min速率静滴。降压起效迅速，停药后数分钟作用消失，可用至100～200μg/min。硝酸甘油主要用于高血压急症伴急性心力衰竭或急性冠状动脉综合征。不良反应有心动过速、面部潮红，头痛和呕吐等。

（3）尼卡地平（nicardipine）：二氢吡啶类钙通道阻滞剂，作用迅速，持续时间较短，降压同时改善脑血流量。开始时从0.5μg/（kg·min）静脉滴注，可逐步增加剂量到10μg/（kg·min）。主要用于高血压急症合并急性脑血管病或其他高血压急症。不良反应有心动过速、面部潮红等。

（4）拉贝洛尔（labetalol）：兼有α受体拮抗作用的β受体拮抗剂，起效较迅速（5～10分钟），持续时间较长（3～6小时）。开始时缓慢静脉注射20～100mg，以0.5～2mg/min速率静脉滴注，总剂量不超过300mg。拉贝洛尔主要用于高血压急症合并妊娠或肾功能不全患者。不良反应有头晕、直立性低血压、心脏传导阻滞等。

（六）高血压合并其他临床情况

高血压可以合并脑血管病、冠心病、心力衰竭、慢性肾功能不全和糖尿病等。急性脑卒中的血压处理尚未完全达成共识。对于稳定期患者，降压治疗目的是减少脑卒中再发。对老年患者、双侧或颅内动脉严重狭窄者及严重体位性低血压患者应该慎重进行降压治疗，降压过程应该缓慢、平稳，最好不减少脑血流量。对于心肌梗死和心力衰竭患者合并高血压，首先考虑选择

笔记

ACEI 或 ARB 和 β 受体拮抗剂，降压目标值为<130/80mmHg。慢性肾功能不全合并高血压者，降压治疗的目的主要是延缓肾功能恶化，预防心、脑血管病发生。ACEI 或 ARB 在早、中期能延缓肾功能恶化，但要注意在低血容量或病情晚期（肌酐清除率<30ml/min 或血肌酐超过 265μmol/L，即 3.0mg/dl）有可能反而使肾功能恶化。1 型糖尿病在出现蛋白尿或肾功能减退前通常血压正常，高血压是肾病的一种表现；2 型糖尿病往往较早就与高血压并存。多数糖尿病合并高血压患者往往同时有肥胖、血脂代谢紊乱和较严重的靶器官损害，属于心血管疾病高危群体。因此应该积极降压治疗，为达到目标水平，通常在改善生活方式的基础上需要 2 种以上降压药物联合治疗。ACEI 或 ARB 能有效减轻和延缓糖尿病肾病的进展，降压目标值为<130/80mmHg。

第二节　继发性高血压

继发性高血压是指由某些确定的疾病或病因引起的血压升高，约占所有高血压的 5%。继发性高血压尽管所占比例并不高，但绝对人数仍相当多，而且某些继发性高血压，如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾血管性高血压、肾素分泌瘤等，可通过手术得到根治或改善。因此，及早明确诊断能明显提高治愈率及阻止病情进展。

临床上凡遇到以下情况时，要进行全面详尽的筛选检查：①中、重度血压升高的年轻患者；②症状、体征或实验室检查有怀疑线索，例如肢体脉搏搏动不对称性减弱或缺失，腹部听到粗糙的血管杂音等；③药物联合治疗效果差，或者治疗过程中血压曾经控制良好但近期内又明显升高；④恶性高血压患者。继发性高血压的主要疾病和病因见表 3-5-5。

表 3-5-5　继发性高血压的主要疾病和病因

1. 肾脏疾病	腺垂体功能亢进
肾小球肾炎	绝经期综合征
慢性肾盂肾炎	3. 心血管病变
先天性肾脏病变（多囊肾）	主动脉瓣关闭不全
继发性肾脏病变（结缔组织病，糖尿病肾病，肾淀粉样变等）	完全性房室传导阻滞
肾动脉狭窄	主动脉缩窄
肾肿瘤	多发性大动脉炎
2. 内分泌疾病	4. 颅脑病变
Cushing 综合征（皮质醇增多症）	脑肿瘤
嗜铬细胞瘤	脑外伤
原发性醛固酮增多症	脑干感染
肾上腺性变态综合征	5. 其他
甲状腺功能亢进	妊娠高血压综合征
甲状腺功能减退	红细胞增多症
甲状旁腺功能亢进	药物（糖皮质激素，拟交感神经药，甘草）

（一）肾实质性高血压

包括急、慢性肾小球肾炎，糖尿病性肾病，慢性肾盂肾炎，多囊肾和肾移植后等多种肾脏病变引起的高血压，是最常见的继发性高血压，终末期肾病 80% ~90% 合并高血压。肾实质性高血压的发生主要是由于肾单位大量丢失，导致水、钠潴留和细胞外容量增加，以及肾脏 RAAS 激活与排钠减少。高血压又进一步升高肾小球内囊压力，形成恶性循环，加重肾脏病变。

临床上有时难以将肾实质性高血压与原发性高血压伴肾脏损害完全区别开来。一般而言，除恶性高血压，原发性高血压很少出现明显蛋白尿，血尿不明显，肾功能减退首先从肾小管浓缩

笔记

功能开始，肾小球滤过功能仍可长期保持正常或增强，直到最后阶段才有肾小球滤过降低，血肌酐上升；肾实质性高血压往往在发现血压升高时已有蛋白尿、血尿和贫血、肾小球滤过功能减退、肌酐清除率下降。如果条件允许，肾穿刺组织学检查有助于确立诊断。

肾实质性高血压必须严格限制钠盐摄入，每天<3g；通常需要联合使用降压药物治疗，将血压控制在130/80mmHg以下；如果不存在使用禁忌证，联合治疗方案中一般应包括ACEI或ARB，有利于减少尿蛋白，延缓肾功能恶化。

（二）肾血管性高血压

肾血管性高血压是单侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄引起的高血压。常见病因有多发性大动脉炎、肾动脉纤维肌性发育不良和动脉粥样硬化，前两者主要见于青少年，后者主要见于老年人。肾血管性高血压的发生是由于肾血管狭窄，导致肾脏缺血，激活RAAS。早期解除狭窄，可使血压恢复正常；长期或高血压基础上的肾动脉狭窄，解除狭窄后血压一般也不能完全恢复正常，持久严重的肾动脉狭窄会导致患侧甚至整体肾功能的损害。

凡进展迅速或突然加重的高血压，均应怀疑本症。体检时在上腹部或背部肋脊角处可闻及血管杂音。肾动脉彩超、放射性核素肾图、肾动脉CT及MRI检查有助于诊断，肾动脉造影可明确诊断和狭窄部位。

治疗方法可根据病情和条件选择经皮肾动脉成形术，手术和药物治疗。治疗的目的不仅是降低血压，还在于保护肾功能。经皮肾动脉成形及支架植入术较简便，对单侧非开口处局限性狭窄效果较好。手术治疗包括血运重建术，肾移植术和肾切除术，适用于不宜经皮肾动脉成形术患者。不适宜上述治疗的患者，可采用降压药物联合治疗。需要注意，双侧肾动脉狭窄、肾功能已受损或非狭窄侧肾功能较差患者禁忌使用ACEI或ARB，因为这类药物解除了缺血肾脏出球小动脉的收缩作用，使肾小球内囊压力下降，肾功能恶化。

（三）原发性醛固酮增多症

本症是肾上腺皮质增生或肿瘤分泌过多醛固酮所致。临床上以长期高血压伴低血钾为特征，亦有部分患者血钾正常，临床上常因此忽视了对本症的进一步检查。由于电解质代谢障碍，本症可有肌无力、周期性瘫痪、烦渴、多尿等症状。血压大多为轻、中度升高，约1/3表现为顽固性高血压。实验室检查有低血钾、高血钠、代谢性碱中毒、血浆肾素活性降低、血浆和尿醛固酮增多。血浆醛固酮/血浆肾素活性比值增大有较高诊断敏感性和特异性。超声、放射性核素、CT、MRI可确立病变性质和部位。选择性双侧肾上腺静脉血激素测定，对诊断确有困难者，有较高的诊断价值。

如果本症是肾上腺皮质腺瘤或癌肿所致，手术切除是最好的治疗方法。如果是肾上腺皮质增生，也可作肾上腺大部切除术，但效果相对较差，一般仍需使用降压药物治疗，选择醛固酮拮抗剂螺内酯和长效钙通道阻滞剂。

（四）嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质、交感神经节和体内其他部位嗜铬组织，肿瘤间歇或持续释放过多肾上腺素、去甲肾上腺素与多巴胺。临床表现变化多端，典型的发作表现为阵发性血压升高伴心动过速、头痛、出汗、面色苍白。在发作期间可测定血或尿儿茶酚胺或其代谢产物3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸（VMA），如有显著增高，提示嗜铬细胞瘤。超声、放射性核素、CT或MRI可作定位诊断。

嗜铬细胞瘤大多为良性，约10%嗜铬细胞瘤为恶性，手术切除效果好。手术前或恶性病变已有多处转移无法手术者，选择α和β受体拮抗剂联合降压治疗。

（五）皮质醇增多症

皮质醇增多症主要是由于促肾上腺皮质激素（ACTH）分泌过多导致肾上腺皮质增生或者肾上腺皮质腺瘤，引起糖皮质激素过多所致。80%患者有高血压，同时有向心性肥胖、满月脸、水

笔记

牛背、皮肤紫纹、毛发增多、血糖增高等表现。24 小时尿中 17-羟和 17-酮类固醇增多、地塞米松抑制试验和肾上腺皮质激素兴奋试验有助于诊断。颅内蝶鞍 X 线检查、肾上腺 CT 和放射性核素肾上腺扫描可确定病变部位。治疗主要采用手术、放射和药物方法根治病变本身，降压治疗可采用利尿剂或与其他降压药物联合应用。

（六）主动脉缩窄

主动脉缩窄多数为先天性，少数是多发性大动脉炎所致。临床表现为上臂血压增高，而下肢血压不高或降低。在肩胛间区、胸骨旁、腋部有侧支循环的动脉搏动和杂音，腹部听诊有血管杂音。胸部 X 线检查可见肋骨受侧支动脉侵蚀引起的切迹。主动脉造影可确定诊断。治疗主要采用介入扩张支架植入或血管手术方法。

（霍 勇）

笔记



第六章　心肌疾病

【定义与分类】

心肌病是一组异质性心肌疾病，由不同病因（遗传性病因较多见）引起的心肌病变导致心肌机械和（或）心电功能障碍，常表现为心室肥厚或扩张。该病可局限于心脏本身，亦可为系统性疾病的部分表现，最终可导致心脏性死亡或进行性心力衰竭。由其他心血管疾病继发的心肌病理性改变不属于心肌病范畴，如心脏瓣膜病、高血压性心脏病、先天性心脏病、冠心病等所致的心肌病变。目前心肌病的分类具体如下。

遗传性心肌病：肥厚型心肌病、右心室发育不良心肌病、左心室致密化不全、糖原贮积症、先天性传导阻滞、线粒体肌病、离子通道病（包括长QT综合征、Brugada综合征、短QT综合征、儿茶酚胺敏感室速等）。

混合性心肌病：扩张型心肌病、限制型心肌病。

获得性心肌病：感染性心肌病、心动过速心肌病、心脏气球样变、围生期心肌病。

本章未将离子通道病纳入叙述，3种常见的心肌病比较见表3-6-1。

表3-6-1　3种常见心肌病比较表

	扩张型心肌病	限制型心肌病	肥厚型心肌病
左心室射血分数	症状明显时，<30%	25%～50%	>60%
左心室舒张末期内径	≥60mm	<60mm	缩小
心室壁厚度	变薄	正常或增加	明显增厚
左心房	增大	增大，甚至巨大	增大
瓣膜反流	先二尖瓣，后三尖瓣	有，一般不严重	二尖瓣反流
常见首发症状	耐力下降	耐力下降，水肿	耐力下降，可有胸痛
心衰症状	左心衰先于右心衰	右心衰显著	晚期出现左心衰
常见心律失常	室性心动过速，传导阻滞，房颤	传导阻滞和房颤	室性心动过速，房颤

第一节　扩张型心肌病

扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）是一类以左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍为特征的心肌病。该病较为常见，我国发病率为13～84/10万。病因多样，约半数病因不详。临床表现为心脏扩大、心力衰竭、心律失常、血栓栓塞及猝死。本病预后差，确诊后5年生存约50%，10年生存约25%。

【病因和发病机制】

多数DCM病例的原因不清，部分患者有家族遗传性。可能的病因包括感染、非感染的炎症、中毒（包括酒精等）、内分泌和代谢紊乱、遗传、精神创伤。

（一）感染

病原体直接侵袭和由此引发的慢性炎症和免疫反应是造成心肌损害的机制。以病毒最常见，常见为RNA家族中的小核糖核酸病毒，包括柯萨奇病毒B、ECHO病毒、小儿麻痹症病毒、流

笔记

感病毒、腺病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等。

部分细菌、真菌、立克次体和寄生虫等也可引起心肌炎并发展为 DCM，如 Chagas 病（南美锥虫病），病原为克氏锥虫，通常经猎蝽虫叮咬传播。

（二）炎症

肉芽肿性心肌炎（granulomatous myocarditis）：见于结节病和巨细胞性心肌炎，也可见于过敏性心肌炎。心肌活检有淋巴细胞、单核细胞和大量嗜酸性细胞浸润。此外，多肌炎和皮肌炎亦可以伴发心肌炎；多种结缔组织病及血管炎均可直接或间接地累及心肌，引起获得性扩张型心肌病。

（三）中毒、内分泌和代谢异常

嗜酒是我国 DCM 的常见病因。化疗药物和某些心肌毒性药物和化学品，如阿霉素等蒽环类抗癌药物、锂制剂、依米丁。某些维生素和微量元素如硒的缺乏（克山病，为我国特有的地方性疾病）也能导致 DCM。嗜铬细胞瘤、甲状腺疾病等内分泌疾病也是 DCM 的常见病因。

（四）遗传

25% ~50% 的 DCM 病例有基因突变或家族遗传背景，遗传方式主要为常染色体显性遗传，X 染色体连锁隐性遗传及线粒体遗传较为少见。目前已发现超过 30 个染色体位点与常染色体显性遗传的 DCM 有关，2/3 的致病基因位于这些位点，这些致病基因负责编码多种蛋白，包括心肌细胞肌节蛋白、肌纤维膜蛋白、细胞骨架蛋白，闰盘蛋白及核蛋白。

（五）其他

围生期心肌病是较常见的临床心肌病。神经肌肉疾病如 Duchenne 型肌营养不良、Backer 型肌营养不良等也可以伴发 DCM。有些 DCM 和限制型心肌病存在重叠，如轻微扩张型心肌病、血色病、心肌淀粉样变、肥厚型心肌病（终末期）。

【病理解剖和病理生理】

以心腔扩大为主，肉眼可见心室扩张，室壁多变薄，纤维瘢痕形成，且常伴有附壁血栓。瓣膜、冠状动脉多无改变。组织学为非特异性心肌细胞肥大、变性，特别是程度不同的纤维化等病变混合存在。

病变的心肌收缩力减弱将触发神经-体液机制，产生水钠潴留、加快心率、收缩血管以维持有效循环。但是这一代偿机制将使病变的心肌雪上加霜，造成更多心肌损害，最终进入失代偿。

【临床表现】

（一）症状

本病起病隐匿，早期可无症状。临床主要表现为活动时呼吸困难和活动耐量下降。随着病情加重可以出现夜间阵发性呼吸困难和端坐呼吸等左心功能不全症状，并逐渐出现食欲下降、腹胀及下肢水肿等右心功能不全症状。合并心律失常时可表现心悸、头昏、黑蒙甚至猝死。持续顽固低血压往往是 DCM 终末期的表现。发生栓塞时常表现为相应脏器受累表现。

（二）体征

主要体征为心界扩大，听诊心音减弱，常可及第三或第四心音，心率快时呈奔马律，有时可于心尖部闻及收缩期杂音。肺部听诊可闻及湿啰音，可以仅局限于两肺底，随着心力衰竭加重和出现急性左心衰时湿啰音可以遍布两肺或伴哮鸣音。颈静脉怒张、肝大及外周水肿等液体潴留体征也较为常见。长期肝淤血可以导致肝硬化、胆汁淤积和黄疸。心力衰竭控制不好的患者还常常出现皮肤湿冷。

【辅助检查】

（一）胸部 X 线检查

心影通常增大，心胸比>50%。可出现肺淤血、肺水肿及肺动脉压力增高的 X 线表现，有时可见胸腔积液。

笔记

（二）心电图

缺乏诊断特异性。可为R波递增不良、室内传导阻滞及左束支传导阻滞。QRS波增宽常提示预后不良。严重的左心室纤维化还可出现病理性Q波，需除外心肌梗死。常见ST段压低和T波倒置。可见各类期前收缩、非持续性室速、房颤、传导阻滞等多种心律失常同时存在。

（三）超声心动图

超声心动图是诊断及评估DCM最常用的重要检查手段。疾病早期可仅表现为左心室轻度扩大，后期各心腔均扩大，以左心室扩大为著（图3-6-1）。室壁运动普遍减弱，心肌收缩功能下降，左心室射血分数显著降低。二尖瓣、三尖瓣本身虽无病变，但由于心腔明显扩大，导致瓣膜在收缩期不能退至瓣环水平而关闭不全。彩色血流多普勒可显示二、三尖瓣反流（彩图3-6-2）。

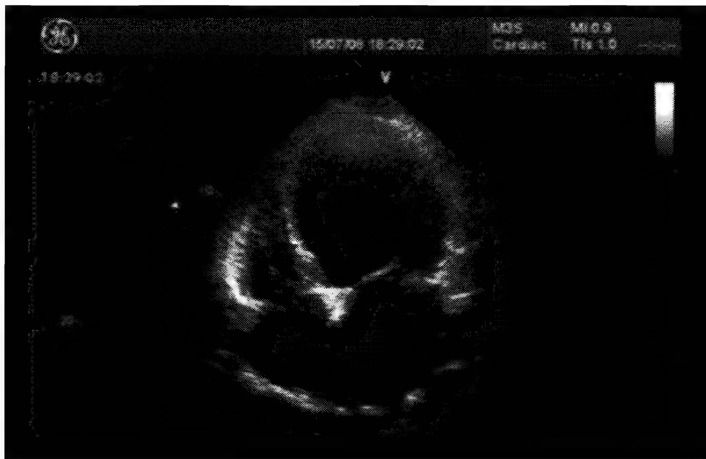


图3-6-1 扩张型心肌病超声心动图表现

（四）心脏磁共振（CMR）

CMR对于心肌病诊断、鉴别诊断及预后评估均有很高价值。有助于鉴别浸润性心肌病、致心律失常型右心室心肌病、心肌致密化不全、心肌炎、结节病等疾病。CMR显示心肌纤维化常提示心电不稳定。

（五）心肌核素显像

运动或药物负荷心肌显像可用于除外冠状动脉疾病引起的缺血性心肌病。核素血池扫描可见舒张末期和收缩末期左心室容积增大，左心室射血分数降低，但一般不用于心功能评价。

（六）冠状动脉CT检查（CTA）

通过静脉输入造影剂时进行CTA，可以发现明显的冠状动脉狭窄等病变，有助于除外因冠状动脉狭窄造成心肌缺血、坏死的缺血性心肌病。

（七）血液和血清学检查

DCM可出现脑钠肽（BNP）或N末端脑钠肽（NT-proBNP）升高，此有助于鉴别呼吸困难的原因。部分患者也可出现心肌肌钙蛋白I轻度升高，但缺乏诊断特异性。

血常规、电解质、肝肾功能等常规检查明确有无贫血、电解质失衡、肝硬化及肾功能不全等疾病，这些检查虽然对扩心病的诊断无特异性，但有助于对患者总体情况的评价和判断预后。临床尚需要根据患者的合并情况选择性进行如内分泌功能、炎症及免疫指标、病原学等相关检查。

（八）冠状动脉造影和心导管检查

笔记

冠状动脉造影无明显狭窄有助于除外冠状动脉性心脏病。心导管检查不是DCM诊断的常

用和关键检查。在疾病早期大致正常，在出现心力衰竭时可见左、右心室舒张末期压、左心房压和肺毛细血管楔压增高，心搏量、心脏指数减低。

（九）心内膜心肌活检（EMB）

主要适应证包括：近期出现的突发严重心力衰竭、伴有严重心律失常、药物治疗反应差、原因不明。尤其对怀疑暴发性淋巴细胞心肌炎的病例，因为这些患者通过血流动力学支持后预后很好。心肌活检可以确诊巨噬细胞心肌炎，有助于启动免疫抑制治疗。此检查也有助于决定患者应该尽早心脏移植还是先用心室辅助泵。

【诊断及鉴别诊断】

对于有慢性心力衰竭临床表现，超声心动图检查有心腔扩大与心脏收缩功能减低，即应考虑 DCM。

鉴别诊断主要应该除外引起心脏扩大、收缩功能减低的其他继发原因，包括心脏瓣膜病、高血压性心脏病、冠心病、先天性心脏病等。可通过病史、查体及超声心动图、心肌核素显像、CMR、CTA、冠脉造影等检查，必要时做 EMB。

诊断家族性 DCM 首先应除外各种继发性及获得性心肌病。家族性发病是依据在一个家系中包括先证者在内有两个或两个以上 DCM 患者，或在患者的一级亲属中有不明原因的 35 岁以下猝死者。仔细询问家族史对于诊断极为重要。家庭成员基因筛查有助于确诊。

【治疗】

治疗旨在阻止基础病因介导的心肌损害，阻断造成心力衰竭加重的神经体液机制，控制心律失常和预防猝死，预防栓塞，提高生活质量和延长生存。

（一）病因治疗

应积极寻找病因，给予相应的治疗，如控制感染、严格限酒或戒酒、治疗相应的内分泌疾病或自身免疫病，纠正电解质紊乱，改善营养失衡等。

（二）针对心力衰竭的药物治疗

在疾病早期，虽然已出现心脏扩大、收缩功能损害，但尚无心力衰竭的临床表现。此阶段应积极地进行早期药物干预治疗，包括 β 受体拮抗剂、ACEI 或 ARB，可减缓心室重构及心肌进一步损伤，延缓病变发展。随病程进展，心室收缩功能进一步减低，并出现心力衰竭临床表现。此阶段应按慢性心力衰竭治疗指南进行治疗：

1. ACEI 或 ARB 的应用 所有 LVEF<40% 心力衰竭患者若无禁忌证均应使用 ACEI，从小剂量开始，逐渐递增，直至达到目标剂量，滴定剂量和过程需个体化。对于部分由于 ACEI 不能耐受（如咳嗽）的患者可以考虑使用 ARB。

2. β 受体拮抗剂 所有 LVEF<40% 的患者若无禁忌都应使用 β 受体拮抗剂，包括卡维地洛、美托洛尔和比索洛尔。应在 ACEI 和利尿剂的基础上加用，需从小剂量开始，逐步加量，以达到目标剂量或最大耐受剂量。

3. 盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA） 包括依普利酮和螺内酯，为保钾利尿剂。对于在 ACEI 和 β 受体拮抗剂基础上仍有症状且无肾功能严重受损的患者应该使用，但应密切监测电解质水平，后者可引起少数男性患者乳房发育。

4. 肼苯哒嗪和二硝酸异山梨酯 此两种药物合用可以作为 ACEI 和 ARB 不能耐受患者的替代。也可用于那些使用 ACEI、β 受体拮抗剂和 MRA 后仍有心力衰竭症状的患者。

5. 伊伐布雷定 是 If 通道阻滞剂，它能减慢窦性心率，但并不减慢房颤时的心室率。对于不能耐受 β 受体拮抗剂、心率≥70/min 的患者应该使用。

6. 利尿剂的应用 能有效改善胸闷、气短和水肿等症状。通常从小剂量开始，如呋塞米每日 20mg 或氢氯噻嗪每日 25mg，根据尿量及体重变化调整剂量。

7. 洋地黄 主要用于 ACEI（ARB）、β 受体拮抗剂、MRA 治疗后仍有症状，或者不能耐受 β

笔记

受体拮抗剂的患者，能改有效善症状，尤其用于减慢房颤心力衰竭患者的心室率。

上述药物中 ACEI、β 受体拮抗剂和 MRA 对改善预后有明确的疗效。而其他药物对远期生存的影响尚缺乏充分证据，但能有效改善症状。值得指出的是临床上一般不宜将 ACEI、ARB、MRA 三者合用。噻唑烷二酮（thiazolidinediones）、格列酮类（glitazones）可能加重心力衰竭，应该避免使用；NASAIDs 可能造成水、钠储留，也应该避免使用。

（三）心力衰竭的心脏再同步化治疗（CRT）

CRT 是通过置入带有左心室电极的起搏器，同步起搏左、右心室使心室的收缩同步化。这一治疗对部分心力衰竭患者有显著疗效。患者需要在药物治疗的基础上选用。

对于经充分药物治疗后纽约 NYHA 心功能分级为Ⅲ级或非卧床Ⅳ级的患者，CRT 治疗的适应证为：左心室射血分数（LVEF）≤35%；左束支阻滞 QRS 波≥120ms，非左束支阻滞的患者 QRS 波≥150ms；预期有质量的寿命在 1 年以上。本治疗可缓解症状，改善心功能，降低死亡率。

对于经充分药物治疗后 NYHA 心功能分级为Ⅱ级的患者，CRT 治疗的适应证为：LVEF≤35%；左束支阻滞 QRS 波≥130ms，非左束支阻滞的患者 QRS 波≥150ms；预期有质量的寿命在 1 年以上。

（四）心力衰竭其他治疗

严重心力衰竭内科治疗无效的病例可考虑心脏移植。在等待期如有条件可行左心机械辅助循环，以改善循环。也有试行左心室成形术者，通过切除部分扩大的左心室同时置换二尖瓣，以减轻反流、改善心功能，但疗效尚不确定。

（五）抗凝治疗

血栓栓塞是常见的并发症，对于有房颤或已经有附壁血栓形成或有血栓栓塞病史的患者须长期华法林等抗凝治疗。

（六）心律失常和心脏性猝死的防治

对于房颤的治疗可参考心律失常相关章节。置入心脏电复律除颤器（ICD）预防心脏猝死的适应证包括：①有持续性室速史；②有室速、室颤导致的心跳骤停史；③LVEF<35%，NYHA 心功能分级为Ⅱ～Ⅲ级，预期生存时间>1 年，且有一定生活质量。

【特殊类型心肌病】

DCM 中部分病因比较明确，具有很独特的临床特点。我国北方曾经流行的、与食物中缺硒有关的克山病几乎绝迹，故不赘述。

（一）酒精性心肌病（alcoholic cardiomyopathy）

长期大量饮酒可能导致酒精性心肌病。其诊断依据包括：有符合扩张型心肌病的临床表现；有长期过量饮酒史（WHO 标准：女性>40g/d，男性>80g/d，饮酒 5 年以上）；既往无其他心脏病病史。若能早期戒酒，多数患者心脏情况能逐渐改善或恢复。

（二）围生期心肌病（peripartum cardiomyopathy）

既往无心脏病的女性于妊娠最后 1 个月至产后 6 个月内发生心力衰竭，临床表现符合扩张型心肌病特点可以诊断本病。其发生率约为 1/1300～4000 次分娩。发病具有明显的种族特点，以非洲黑人发病最高。高龄和营养不良、近期出现妊高征、双胎妊娠及宫缩抑制剂治疗与本病发生有一定关系。通常预后良好，但再次妊娠常引起疾病复发。

（三）心动过速性心肌病（tachycardia induced cardiomyopathy）

多见于房颤或室上性心动过速。临床表现符合扩张型心肌病特点。有效控制心室率是关键，同时需要采用阻断神经-体液激活的药物包括 ACEI、β 受体拮抗剂和 MRA 等。

（四）致心律失常性右心室心肌病（arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy，ARVC）

笔记

又称为致心律失常性右心室发育不良（arrhythmogenic right ventricular dysplasia，ARVD），是

一种遗传性心肌病，以右心室心肌逐渐被脂肪及纤维组织替代为特征，左心室亦可受累。青少年发病，临床以室性心动过速、右心室扩大和右心衰竭等为特点。心电图 V_1 导联可见特殊的 epsilon 波。患者易猝死。

（五）心肌致密化不全（ventricular non-compaction）

属于遗传性心肌病。患者胚胎发育过程中心外膜到心内膜致密化过程提前终止。临床表现为左心衰和心脏扩大。超声心动图检查左心室疏松层与致密层比例大于2。CMR 是另一有效诊断工具。临床处理主要是心力衰竭对症治疗。有左束支阻滞的患者置入 CRT 可望获得良好效果。

（六）心脏气球样变（Takotsubo cardiomyopathy）

本病少见。发生与情绪急剧激动或精神刺激等因素有关，如亲人过世、地震等。故又称"伤心综合征"。临床表现为突发胸骨后疼痛伴心电图 ST 段抬高和或 T 波倒置。冠状动脉造影除外狭窄。左心室功能受损，心室造影或超声心动图显示心室中部和心尖部膨出。临床过程呈一过性。支持和安慰是主要的治疗。β 受体拮抗剂治疗可望减少心脏破裂的发生。

（七）缺血性心肌病（ischemic cardiomyopathy）

冠状动脉粥样硬化多支病变造成的弥漫性心脏扩大和心力衰竭称为缺血性心肌病，此有别于其他原因不明的扩张型心肌病。虽然欧美指南中都把冠状动脉疾病排除在心肌病的病因之外，但是文献中通常接受这一定义。

第二节 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy，HCM）是一种遗传性心肌病，以心室非对称性肥厚为解剖特点，是青少年运动猝死的最主要原因之一。根据左心室流出道有无梗阻又可分为梗阻性和非梗阻性 HCM。国外报道人群患病率为 200/10 万。我国有调查显示患病率为 180/10 万。

本病预后差异很大，是青少年和运动猝死的最主要一个原因，少数进展为终末期心衰，另有少部分出现心衰、房颤和栓塞。不少患者症状轻微，预期寿命可以接近常人。

【病因与分子遗传学】

HCM 为常染色体显性遗传，具有遗传异质性。目前已发现至少 18 个疾病基因和 500 种以上变异，约占 HCM 病例的一半，其中最常见的基因突变为 β-肌球蛋白重链及肌球蛋白结合蛋白 C 的编码基因。HCM 的表型呈多样性，与致病的突变基因、基因修饰及不同的环境因子有关。

【病理生理】

在梗阻性 HCM 患者，左心室收缩时快速血流通过狭窄的流出道产生负压，引起二尖瓣前叶前向运动，加重梗阻。此作用在收缩中、后期较明显。有些患者静息时梗阻不明显，运动后变为明显。静息或运动负荷超声显示左心室流出道压力阶差 ≥30mmHg 者，属梗阻性 HCM，约占 70%。

HCM 患者胸闷气短等症状的出现与左心室流出道梗阻、左心室舒张功能下降、小血管病变造成心肌缺血等因素有关。

【病理改变】

大体解剖主要为心室肥厚，尤其是室间隔肥厚，部分患者的肥厚部位不典型，可以是左心室靠近心尖部位。组织学改变有 3 大特点：心肌细胞排列紊乱、小血管病变、瘢痕形成。

【临床表现】

（一）症状

最常见的症状是劳力性呼吸困难和乏力，其中前者可达 90% 以上，夜间阵发性呼吸困难较

笔记

少见。1/3 的患者可有劳力性胸痛。最常见的持续性心律失常是房颤。部分患者有晕厥，常于运动时出现，与室性快速心律失常有关。该病是青少年和运动员猝死的主要原因。

（二）体征

体格检查可见心脏轻度增大，可闻及第四心音。流出道梗阻的患者可于胸骨左缘第 3 ~ 4 肋间闻及较粗糙的喷射性收缩期杂音。心尖部也常可听到收缩期杂音，这是因为而二尖瓣前叶移向室间隔导致二尖瓣关闭不全。增加心肌收缩力或减轻心脏后负荷的措施，如含服硝酸甘油、应用正性肌力药、作 Valsalva 动作或取站立位等均可使杂音增强；相反凡减弱心肌收缩力或增加心脏后负荷的因素如使用 β 受体拮抗剂、取蹲位等均可使杂音减弱。

【辅助检查】

（一）胸部 X 线检查

普通胸部 X 线检查示心影可以正常大小或左心室增大。

（二）心电图

变化多端。主要表现为 QRS 波左心室高电压、倒置 T 波和异常 q 波。左心室高电压多在左胸导联。ST 压低和 T 波倒置多见于 Ⅰ、aVL、V_4 ~ V_6 导联。少数患者可有深而不宽的病理性 Q 波（图 3-6-3，图 3-6-4），见于导联 Ⅰ、aVL 或 Ⅱ、Ⅲ、aVF 和某些胸导联。此外，患者同时可伴有室内传导阻滞和其他各类心律失常。

（三）超声心动图

是临床最主要的诊断手段。心室不对称肥厚而无心室腔增大为其特征。舒张期室间隔厚度达 15mm 或与后壁厚度之比≥1.3（图 3-6-5）。伴有流出道梗阻的病例可见室间隔流出道部

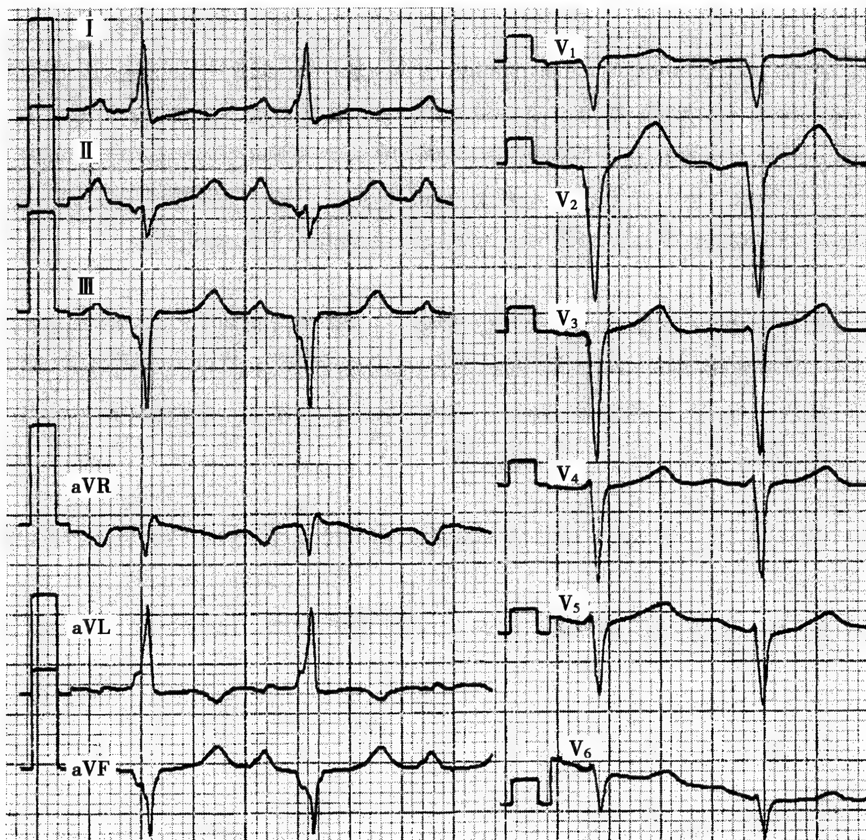


图 3-6-3 肥厚型心肌病的心电图表现

患者，男，35 岁，因间断心悸 3 年入院，心脏超声显示室间隔厚度达 31 ~ 36mm，ECG 显示 Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联，胸导联 V_1 ~ V_3 呈 QS 型，胸导联明显高电压（记录定准电压为 1/4）

笔记

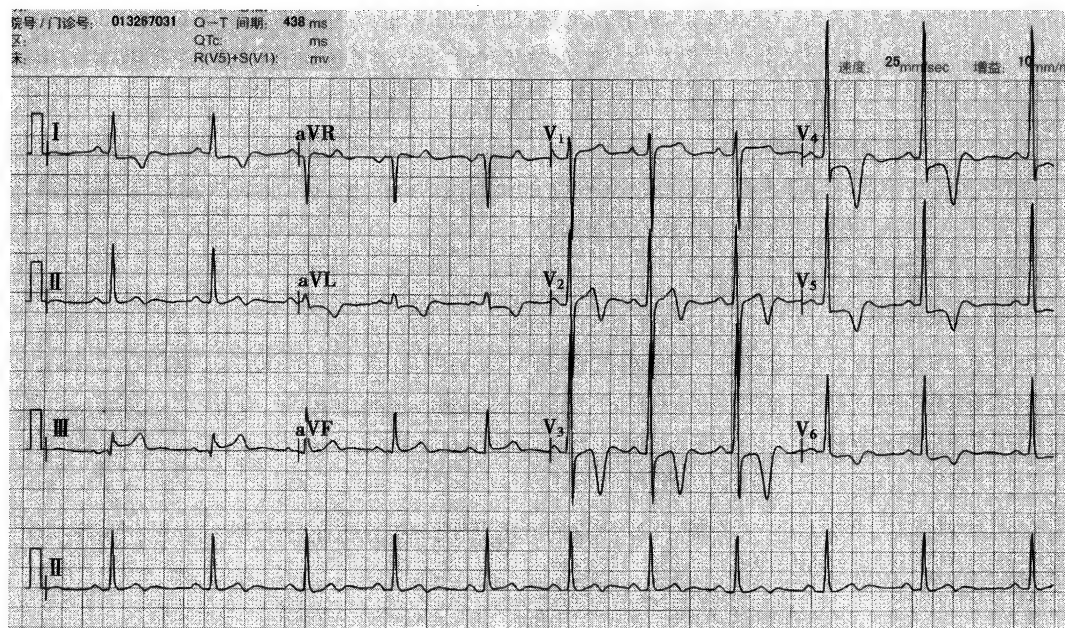


图 3-6-4　心尖肥厚型心肌病的心电图表现
左心室肥大伴冠状动脉缺血样 T 波明显深倒置

分向左心室内突出、二尖瓣前叶在收缩期前移(systolic anterior motion,SAM)、左心室顺应性降低致舒张功能障碍等。值得强调的是,室间隔厚度未达标不能完全除外本病诊断。静息状态下无流出道梗阻需要评估激发状态下的情况。

部分患者心肌肥厚限于心尖部,尤以前侧壁心尖部为明显,如不仔细检查,容易漏诊。



图 3-6-5　肥厚型心肌病心脏超声图表现

(四) 心脏磁共振

CMR 显示心室壁和(或)室间隔局限性或普遍性增厚,同位素钆延迟增强扫描可见室间隔与右心室游离壁连接处心肌呈片状强化,梗阻性 HCM 可见左心室流出道狭窄、SAM 征、二尖瓣关闭不全。

(五) 心导管检查和冠状动脉造影

心导管检查可显示左心室舒张末期压力增高。有左心室流出道狭窄者在心室腔与流出道

笔记

之间存在收缩期压力阶差,心室造影显示左心室变形,可呈香蕉状、犬舌状或纺锤状(心尖部肥厚时)。冠状动脉造影多无异常,对于除外那些有疑似心绞痛症状和心电图 ST-T 改变的患者有重要鉴别价值。

(六)心内膜心肌活检

可见心肌细胞肥大、排列紊乱、局限性或弥散性间质纤维化。心肌活检对除外浸润性心肌病有重要价值,用于除外淀粉样变、糖原贮积症等。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断标准

根据病史及体格检查,超声心动图示舒张期室间隔厚度达 15mm 或与后壁厚度之比≥1.3。近年来 CMR 越来越多用于诊断。如有阳性家族史(猝死、心肌肥厚等)更有助于诊断。基因检查有助于明确遗传学异常。

(二)鉴别诊断

鉴别诊断需要除外左心室负荷增加引起的心室肥厚,包括高血压心脏病、主动脉瓣狭窄、先天性心脏病、运动员心脏肥厚等。

此外,还需要除外异常物质沉积引起的心肌肥厚:淀粉样变、糖原贮积症;其他相对少见的全身疾病如嗜铬细胞瘤、Fabry 氏病、血色病、心面综合征、线粒体肌病、Danon 病、遗传性共济失调及某些遗传代谢性疾病也可引起心肌肥厚,但常有其他系统受累表现有助鉴别。

【治疗】

HCM 的治疗旨在改善症状、减少合并症和预防猝死。其方法是通过减轻流出道梗阻、改善心室顺应性、防治血栓栓塞事件、识别高危猝死患者。治疗需要个体化。

(一)药物治疗

药物治疗是基础。针对流出道梗阻的药物主要有 β 受体拮抗剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂。当出现充血性心力衰竭时需要采用针对性处理。对房颤患者需要抗凝治疗。值得指出的是,对于胸闷不适的患者在使用硝酸酯类药物时需要注意除外流出道梗阻,以免使用后加重。

1. 减轻左心室流出道梗阻 β 受体拮抗剂是梗阻性 HCM 的一线治疗用药,可改善心室松弛,增加心室舒张期充盈时间,减少室性及室上性心动过速。非二氢吡啶类钙通道阻滞剂也具有负性变时和减弱心肌收缩力作用,可改善心室舒张功能,对减轻左心室流出道梗阻也有一定治疗效果,可用于那些不能耐受 β 受体拮抗剂的患者。由于担心 β 受体拮抗剂与钙通道阻滞剂联合治疗出现心率过缓和低血压,一般不建议合用。此外,双异丙吡胺能减轻左心室流出道梗阻,也是候选药物,但心脏外副作用相对多见。

2. 针对心力衰竭的治疗 疾病后期可出现左心室扩大,左心室收缩功能减低,慢性心功能不全的临床表现。治疗药物选择与其他原因引起的心力衰竭相同,包括 ACEI、ARB、β 受体拮抗剂、利尿剂、螺内酯甚至地高辛。

3. 针对房颤 HCM 最常见的心律失常是房颤,发生率达 20%。胺碘酮能减少阵发性房颤发作。对持续性房颤,可予 β 受体拮抗剂控制心室率。除非禁忌,一般需考虑口服抗凝药治疗。

(二)非药物治疗

1. 手术治疗 对于药物治疗无效、心功能不全(NYHA Ⅲ ~ Ⅵ级)患者,若存在严重流出道梗阻(静息或运动时流出道压力阶差大于 50mmHg),需要考虑行室间隔切除术。目前美国和欧洲共识将手术列入合适患者的首选治疗。

2. 酒精室间隔消融术 经冠状动脉间隔支注入无水酒精造成该供血区域心室间隔坏死,此法可望减轻部分患者左心室流出道梗阻及二尖瓣反流,改善心力衰竭症状。其适应证大致同室间隔切除术。由于消融范围的不确定性,部分患者需要重复消融,长期预后尚不清楚,目前主要针对那些年龄过大、手术耐受差、合并症多、缺乏精良手术医师的情况。

笔记

3. 起搏治疗 对于其他病因有双腔起搏置入适应证的患者，选择放置右心室心尖起搏可望减轻左心室流出道梗阻。对于药物治疗效果差而又不太适合手术或消融的患者可以选择双腔起搏。

（三）猝死的风险评估和ICD预防

HCM是青年和运动员心源性猝死最常见的病因。ICD能有效预防猝死的发生。预测高危风险的因素包括：曾经发生过心跳骤停、一级亲属中有1个或多个HCM猝死发生、左心室严重肥厚（≥30mm）、Holter检查发现反复非持续室性心动过速、运动时出现低血压、不明原因晕厥尤其是发生在运动时。

第三节 限制型心肌病

限制型心肌病（restrictive cardiomyopathy，RCM）是以心室壁僵硬增加、舒张功能降低、充盈受限而产生临床右心衰症状为特征的一类心肌病。患者心房明显扩张，但早期左心室不扩张，收缩功能多正常，室壁不增厚或仅轻度增厚。随着病情进展左心室收缩功能受损加重，心腔可以扩张。除外某些有特殊治疗方法的病例，确诊后5年生存期仅约30%。

【病因与分类】

RCM属于混合性心肌病，约一半为特发性，另一半为病因清楚的特殊类型，后者中最多的为淀粉样变。

本病通常分为以下3类：①浸润性：为细胞内或细胞间有异常物质或代谢产物堆积，常见的疾病包括淀粉样变性、结节病、血色病、糖原贮积症、戈谢病、Fabry病；②非浸润性：包括特发性RCM，部分可能属于和其他类型心肌病重叠的情况如轻微扩张型心肌病、肥厚型/假性HCM，病理改变以纤维化为特征的硬皮病以及糖尿病心肌病等；③心内膜病变性：主要包括病变累及心内膜为主，如病理改变与纤维化有关的心内膜弹力纤维增生症、高嗜酸细胞综合征、放射性、蒽环类抗生素等药物，以及类癌样心脏病和转移性癌等。

【病理改变与病理生理】

主要的病理改变为心肌纤维化、炎性细胞浸润和心内膜面瘢痕形成。这些病理改变使心室壁僵硬、充盈受限，心室舒张功能减低，心房后负荷增加使心房逐渐增大，静脉回流受阻，静脉压升高。

【临床表现】

主要表现为活动耐量下降、乏力、呼吸困难，随病程进展，逐渐出现肝大、腹腔积液、全身水肿。右心衰较重为本病临床特点。

体格检查可见颈静脉怒张，心脏听诊常可闻及奔马律，血压低常预示预后不良。可有肝大、移动性浊音阳性、下肢可凹性水肿。

【辅助检查】

（一）实验室检查

继发性患者可能伴随相应原发病的实验室异常，如淀粉样变性患者可能有尿本周蛋白。BNP在限制型心肌病患者明显增高，而在缩窄性心包炎患者一般不会很高。

（二）心电图

心肌淀粉样变患者常常为低电压。QRS波异常和ST-T改变在RCM较缩窄性心包炎明显。

（三）超声心动图

双心房扩大和心室肥厚见于限制型心肌病。心肌呈磨玻璃样改变常常是心肌淀粉样变的特点。心包增厚和室间隔抖动征见于缩窄性心包炎。

（四）X线片、CTA、CMR

胸片中见心包钙化，CT和CMR见心包增厚提示缩窄性心包炎为可能的病因。CTA见严重

笔记

冠状动脉狭窄提示缺血性心肌病是心肌损害的可能原因。CMR 检查对某些心肌病有重要价值，如心肌内呈颗粒样的钆延迟显像见于心肌淀粉样变性。

（五）心导管检查

与缩窄性心包炎病例相比，RCM 的特点包括：①肺动脉（收缩期）压明显增高（常>50mmHg）；②舒张压的变化较大；③右心室舒张压相对较低（缩窄性心包炎达1/3收缩压峰值以上）等。

（六）心内膜心肌活检

相对正常的病理结果支持心包炎诊断。对于心肌淀粉样变性和高嗜酸细胞综合征等具有确诊的价值。

【诊断与鉴别诊断】

根据运动耐力下降、水肿病史及右心衰检查结果，如果患者心电图肢导联低电压、超声心动图见双房大、室壁不厚或增厚、左心室不扩大而充盈受限，应考虑 RCM。

心肌淀粉样变的心脏超声显示心室壁呈磨玻璃样改变。其他引起 RCM 的全身疾病包括血色病、结节病、高嗜酸细胞综合征、系统性硬化症等。病史中需要询问放射、放疗史、药物使用史等。

鉴别诊断应除外缩窄性心包炎，两者的临床表现及血流动力学改变十分相似。缩窄性心包炎患者以往可有活动性心包炎或心包积液病史。查体可有奇脉、心包叩击音。胸部 X 线有时可见心包钙化。超声心动图有时可见心包增厚、室间隔抖动征。而 RCM 常有双心房明显增大、室壁可增厚。CMR 可见部分室壁延迟强化。

心导管压力测定有助于和缩窄性心包炎的鉴别。心内膜心肌活检有助于发现缩窄的继发病因。

【治疗】

原发性 RCM 无特异性治疗手段，主要为避免劳累、呼吸道感染等加重心力衰竭的诱因。该病引起的心力衰竭对常规治疗反应不佳，往往成为难治性心力衰竭。对于继发性 RCM，部分疾病有针对病因的特异性治疗。

第四节 心 肌 炎

心肌炎（myocarditis）是心肌的炎症性疾病。最常见病因为病毒感染，细菌、真菌、螺旋体、立克次体、原虫、蠕虫等感染也可引起心肌炎，但相对少见。非感染性心肌炎的病因包括药物、毒物、放射、结缔组织病、血管炎、巨细胞心肌炎、结节病等。起病急缓不定，少数呈暴发性导致急性泵衰竭或猝死。病程多有自限性，但也可进展为扩张型心肌病。本节重点叙述病毒性心肌炎。

【病因】

多种病毒都可能引起心肌炎。柯萨奇 B 组病毒，孤儿（Echo）病毒，脊髓灰质炎病毒等为常见病毒，尤其是柯萨奇 B 组病毒是最为常见致病原因（coxsackie virus B），约占30%～50%。此外，人类腺病毒、流感、风疹、单纯疱疹、脑炎、肝炎（A、B、C 型）病毒以及 EB 病毒、巨细胞病毒和人类免疫缺陷病毒（HIV）等都能引起心肌炎。

病毒性心肌炎的发病机制包括：①病毒直接作用；②病毒与机体的免疫反应共同作用。直接作用造成心肌直接损害。而病毒介导的免疫损伤，主要是由 T 淋巴细胞介导。此外还有多种细胞因子和 NO 等介导的心肌损害和微血管损伤。这些变化均可损害心肌组织结构和功能。

笔记

【临床表现】

（一）症状

病毒性心肌炎患者临床表现取决于病变的广泛程度与部位，轻者可完全没有症状，重者甚至出现心源性休克及猝死。多数患者发病前1～3周有病毒感染前驱症状，如发热、全身倦怠感和肌肉酸痛，或恶心、呕吐等消化道症状。随后可以有心悸、胸痛、呼吸困难、水肿，甚至晕厥、猝死。临床诊断的病毒性心肌炎绝大部分是以心律失常为主诉或首见症状，其中少数可因此发生晕厥或阿斯综合征。

（二）体征

查体常有心律失常，以房性与室性期前收缩及房室传导阻滞最为多见。心率可增快且与体温不相称。听诊可闻及第三、第四心音或奔马律，部分患者可于心尖部闻及收缩期吹风样杂音。心衰患者可有颈静脉怒张、肺部湿啰音、肝大等体征。重症可出现血压降低、四肢湿冷等心源性休克体征。

【辅助检查】

（一）胸部X线检查

可见心影扩大，有心包积液时可呈烧瓶样改变。

（二）心电图

常见S-T改变，包括ST段轻度移位和T波倒置。合并急性心包炎的患者可有aVR导联以外ST段广泛抬高，少数可出现病理性Q波。可出现各型心律失常，特别是室性心律失常和房室传导阻滞等。

（三）超声心动图检查

可正常，也可显示左心室增大，室壁运动减低，左心室收缩功能减低，附壁血栓等。合并心包炎者可有心包积液。

（四）心脏磁共振

对心肌炎诊断有较大价值。典型表现为钆延迟增强扫描可见心肌片状强化。心肌损伤标志物检查可有心肌肌酸激酶（CK-MB）及肌钙蛋白（T或I）增高。

（五）非特异性炎症指标检测

红细胞沉降率加快，C反应蛋白等非特异性炎症指标常升高。

（六）病毒血清学检测

仅对病因有提示作用，不能作为诊断依据。确诊有赖于心内膜、心肌或心包组织内病毒、病毒抗原、病毒基因片段或病毒蛋白的检出。

（七）心内膜心肌活检

除本病诊断外还有助于病情及预后的判断。因其有创，本检查主要用于病情急重、治疗反应差、原因不明的患者。对于轻症患者，一般不常规检查。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

病毒性心肌炎的诊断主要为临床诊断。根据典型的前驱感染史、相应的临床表现及体征、心电图、心肌酶学检查或超声心动图、CMR显示的心肌损伤证据，应考虑此诊断。确诊有赖于EMB。

（二）鉴别诊断

应注意排除甲状腺功能亢进、二尖瓣脱垂综合征以及影响心功能的其他疾患如结缔组织病、血管炎、药物及毒物等引起的心肌炎。可采用EMB来明确诊断。

【治疗】

病毒性心肌炎尚无特异性治疗，应该以针对左心功能不全的支持治疗为主。患者应避免劳

笔记

累，适当休息。出现心力衰竭时酌情使用利尿剂、血管扩张剂、ACEI 等。出现快速心律失常者，可采用抗心律失常药物。高度房室传导阻滞或窦房结功能损害而出现晕厥或明显低血压时可考虑使用临时心脏起搏器。

糖皮质激素的疗效并不肯定，不主张常规使用。但对其他治疗效果不佳者，仍可考虑在发病 10 天至 1 个月使用。此外，临床上还可应用促进心肌代谢的药物如三磷酸腺苷、辅酶 A、环化腺苷酸等。

暴发性心肌炎和重症心肌炎进展快、死亡率高，在药物治疗基础上保证心肺支持系统十分重要。

（方　全）

笔记

第七章 先天性心血管病

第一节 成人常见先天性心血管病

先天性心血管病(congenital cardiovascular diseases)是指心脏及大血管在胎儿期发育异常引起的、在出生时病变即已存在的疾病,简称先心病。先天性心血管病是新生儿最常见的先天性缺陷,其发生率约占全部活产婴儿的0.6%~1.4%。在我国,先天性心血管病的发病率为0.7%~0.8%。据估计,我国每年新出生的先天性心血管病患儿约12~15万。先天性心血管病种类很多,所造成的血流动力学影响差别悬殊。本章仅对常见的可自然存活至成人的先天性心血管病作简要介绍。成人常见先天性心血管病见表3-7-1。

表3-7-1 成人常见先天性心血管病

部位	畸形	血流动力学
心房	房间隔缺损	左向右分流
心室	室间隔缺损	左向右分流
瓣膜	二叶主动脉瓣	无分流
	肺动脉瓣狭窄	无分流
	三尖瓣下移	无分流
血管	动脉导管未闭	左向右分流
	主动脉缩窄	无分流
	主动脉窦动脉瘤	窦瘤破裂多发生左向右分流
复杂	法洛四联症	右向左分流

一、房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect,ASD)是最常见的成人先天性心脏病,占成人先天性心脏病的20%~30%,女性多于男性,男女发病率之比为1:1.5~3,且有家族遗传倾向。

【病理解剖】

房间隔缺损一般分为原发孔缺损(primum atrial septal defect)和继发孔缺损(secundum atrial septal defect),前者实际上属于部分心内膜垫缺损,常同时合并二尖瓣和三尖瓣发育不良;后者为单纯房间隔缺损,又分为中央型缺损、下腔型缺损、上腔型缺损和混合型缺损,以中央型缺损最多见,也可有多个缺损同时存在。

【病理生理】

房间隔缺损对血流动力学的影响主要取决于分流量的多少。由于左房压力高于右房,所以形成左向右的分流。分流量的多少除取决于缺损口大小,还与左、右心室的顺应性和体、肺循环的相对阻力有关,影响左心室顺应性的疾病(如高血压、冠心病)可增加左向右分流的幅度。持续的肺血流量增加导致肺淤血,使右心容量负荷增加,肺血管顺应性下降,从功能性肺动脉高压发展为器质性肺动脉高压,右心系统压力随之持续增高直至超过左心系统的压力,使原来的左

笔记

向右分流逆转为右向左分流而出现青紫。

【临床表现】

除较大缺损外,房间隔缺损儿童时期一般无症状,随年龄增长症状逐渐显现,劳力性呼吸困难为主要表现,继之可发生室上性心律失常,特别是房扑、房颤而使症状加重。有些患者可因右室容量负荷过重而发生右心衰竭。晚期约有15%的患者因重度肺动脉高压出现右向左分流而有青紫,形成艾森门格综合征(Eisenmenger syndrome)。

体格检查最典型的体征为肺动脉瓣区第二心音亢进呈固定性分裂,并可闻及Ⅱ~Ⅲ级收缩期喷射性杂音。

【辅助检查】

心电图:可有电轴右偏、右室肥大、右束支传导阻滞等表现。

X线检查:可见右房、右室增大、肺动脉段突出及肺血管影增加。

超声心动图:二维超声心动图可显示房间隔回声失落,右心负荷过重;彩色多普勒超声心动图可显示心房水平分流;经食道超声可更准确的测量房间隔缺损的大小和部位。

心导管检查:可以计算左向右分流量、肺循环阻力,结合血管扩张实验评价肺动脉高压是动力型还是阻力型,鉴别是否合并其他畸形。

【诊断及鉴别诊断】

典型的心脏听诊、心电图、X线表现可提示房间隔缺损存在,超声心动图可以确诊。应与肺静脉畸形引流、肺动脉瓣狭窄及小型室间隔缺损等鉴别。

【治疗】

对于成人房间隔缺损患者,只要超声检查有右室容量负荷增加的证据,就应尽早关闭缺损。房间隔缺损的治疗方法包括介入治疗和外科开胸手术两种。

介入治疗:参见本章第二节。

手术治疗:在未开展介入手术治疗以前,对所有单纯房间隔缺损已引起血流动力学改变,即已有肺血增多征象、房室增大及心电图相应表现者均应手术治疗。患者年龄太大已有严重肺动脉高压者手术治疗应慎重。

【预后】

一般随年龄增长而病情逐渐恶化,死亡原因常为心力衰竭,其次为肺部感染、肺动脉血栓形成或栓塞。

二、室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect,VSD),也是一种常见的先天性心脏畸形,约占成人先天性心血管疾病的10%,可单独存在,亦可与其他畸形合并发生。

【病理解剖】

室间隔由膜部、漏斗部和肌部三部分组成。根据缺损的部位,室间隔缺损可分为:①膜部缺损,最常见;②漏斗部缺损,又可分为干下型和嵴内型;③肌部缺损。

【病理生理】

室间隔缺损必然导致心室水平的左向右分流,其血流动力学效应为:①肺循环血量增多;②左室容量负荷增大;③体循环血量下降。由于肺循环血量增加,肺动脉压力增高,早期肺血管阻力呈功能性增高,随着时间推移,肺血管发生组织学改变,形成肺血管梗阻性病变,可使右心压力逐步升高超过左心压力,而转变为右向左分流,形成艾森门格综合征。

【临床表现】

笔记

一般根据血流动力学受影响的程度,症状轻重等,临床上分为大、中、小型室间隔缺损。

（一）小型室间隔缺损

在收缩期左右心室之间存在明显压力阶差，但左向右分流量不大，肺循环血流量（Qp）/体循环血流量（Qs）<1.5，右心室压及肺动脉压力正常。此类患者通常无症状，沿胸骨左缘第3～4肋间可闻及Ⅳ～Ⅵ级全收缩期杂音伴震颤，P_2 心音可有轻度分裂，无明显亢进。

（二）中型室间隔缺损

左、右心室之间分流量较大，Qp/Qs为1.5～2.0，但右心室收缩期压力仍低于左心室。听诊除在胸骨左缘可闻及全收缩期杂音伴震颤外，并可在心尖区闻及舒张中期反流性杂音，P_2 心音可轻度亢进。部分患者有劳力性呼吸困难。

（三）大型室间隔缺损

左、右心室之间收缩期已不存在压力差，左向右分流量大，Qp/Qs>2.0。因血流动力学影响严重，存活至成人期者较少见，且常已有继发性肺血管阻塞性病变，导致右向左分流而呈现青紫，并有呼吸困难及负荷能力下降；胸骨左缘收缩期杂音常减弱至Ⅲ级左右，P_2 心音亢进；有时可闻及因继发性肺动脉瓣关闭不全而致的舒张期杂音。

【辅助检查】

心电图：室间隔小缺损时心电图可正常或电轴左偏，较大室间隔缺损时可有左室或双室肥大。

X线检查：成人室间隔小缺损X线片上可无异常征象；中等大室间隔缺损可见肺血增加，心影略向左增大；大室间隔缺损主要表现为肺动脉及其主要分支明显扩张，但在肺野外1/3血管影突然减少，心影大小不一，表现为左房、左室大，或左房、左室、右室增大或以右室增大为主，心尖向上抬举提示右心室肥厚。

超声心动图：用以确定诊断同时可以测定缺损大小及部位，判断心室肥厚及心腔大小。运用Doppler技术可明确心室内分流以及间接测量肺动脉的压力。超声心动图是确诊本病的主要的无创方法。

心导管检查：心导管检查可以测量心室水平的分流量以及肺循环阻力。

【诊断及鉴别诊断】

典型室间隔缺损根据临床表现及超声心动图即可确诊。轻度肺动脉瓣狭窄、肥厚型心肌病等心前区亦可闻及收缩期杂音，应注意鉴别；大室间隔缺损合并肺动脉高压者应与原发性肺动脉高压及法洛四联症鉴别。

【治疗】

介入治疗：参见本章第二节。

手术治疗：在未开展介入手术治疗以前，成人小室间隔缺损者一般不考虑手术，但应随访观察；中度室间隔缺损者应考虑手术，此类患者在成人中少见；大室间隔缺损伴明显肺动脉压增高，肺血管阻力>7Wood单位者不宜手术。

【预后】

成人室间隔缺损自然闭合者为数极少，存活至成人的室间隔缺损一般为两种情况，一种是缺损面积较小，对血流动力学影响不大，属于较小室间隔缺损，预后较好；另一种为较大的缺损，儿童期未做手术至成人已发展为严重肺动脉高压导致右向左分流，预后极差。

三、动脉导管未闭

动脉导管未闭（patent ductus arteriosus，PDA）是常见的先天性心脏病之一，其发病率约占先天性心脏病的10%～21%，多见于女性，男：女为1：3。

【病理解剖】

动脉导管连接肺动脉总干与降主动脉，是胎儿期血液循环的主要渠道。出生后一般在数月

笔记

内因废用而闭塞，如1岁后仍未闭塞，即为动脉导管未闭。

【病理生理】

由于在整个心动周期主动脉压总是明显高于肺动脉压，所以通过未闭动脉导管持续有血流从主动脉进入肺动脉，即左向右分流，使肺循环血流量增多，肺动脉及其分支扩张，回流至左心系统的血流量也相应增加，致使左心负荷加重，左心随之增大。由于舒张期主动脉血分流至肺动脉，故使周围动脉舒张压下降、脉压增大。

【临床表现】

成人动脉导管未闭者可因分流量大小，有不同的临床表现。分流量甚小者临床上可无主观症状，突出的体征为胸骨左缘第二肋间及左锁骨下方可闻及连续性机械样杂音。中等分流量者患者常有乏力、劳累后心悸、气喘胸闷等症状，心脏听诊杂音性质同上，常伴有震颤，传导范围广泛。分流量大的未闭动脉导管，常伴有继发性严重肺动脉高压者可导致右向左分流。上述典型杂音的舒张期成分减轻或消失，继之收缩期杂音亦可消失，而仅可闻及因肺动脉瓣关闭不全的舒张期杂音，此时患者多有青紫，且临床症状严重。

【辅助检查】

心电图：常见的有左心室大、左心房大的改变，肺动脉高压时，可出现右心房大，右心室肥大。

X线检查：透视下所见肺门舞蹈征是本病的特征性变化。胸片上可见肺动脉段凸出，肺血增多，左心房及左心室增大。严重病例晚期出现右向左分流时，左向右分流量减少，心影反而较前减小，并出现右心室肥大的表现，肺野外带肺血减少。

超声心动图：二维超声心动图可显示未闭动脉导管，并可见左心室内径增大。彩色多普勒可测得存在于主动脉与肺动脉之间的收缩期与舒张期左向右分流。

心导管检查：为了解肺血管阻力、分流情况及除外其他复杂畸形，有时需要做右心导管检查及逆行升主动脉造影。

【诊断和鉴别诊断】

根据典型杂音、X线及超声心动图表现，大部分可以作出正确诊断。需与主动脉瓣关闭不全合并室间隔缺损、主动脉窦瘤（Valsalva窦瘤）破裂等可引起双期或连续性杂音的病变鉴别。

【治疗】

目前多认为动脉导管未闭一经诊断就必须进行治疗，而且大多数能够通过介入方法治愈。

介入治疗：参见本章第二节。

手术治疗：外科手术采用结扎术或切断缝合术。

【预后】

除少数病例已发展至晚期失去手术介入治疗机会外，总体预后良好。本病容易合并感染性心内膜炎。

四、肺动脉瓣狭窄

先天性肺动脉瓣狭窄（congenital pulmonary valve stenosis）指肺动脉瓣、瓣上或瓣下有狭窄。此种先天性畸形常单独出现，发病率较高，在成人先天性心脏病中可达25%。

【病理解剖】

本病主要病理变化在肺动脉瓣及其上下，可分为三型。瓣膜型表现为瓣膜肥厚，瓣口狭窄，重者瓣叶可融合成圆锥状；瓣下型为右心室流出道漏斗部肌肉肥厚造成梗阻；瓣上型指肺动脉主干或主要分支有单发或多发性狭窄，此型较少见。

【病理生理】

笔记

主要的病理生理为右心室的排血受阻，右心室压力增高，右心室代偿性肥厚，最终右心室扩

大以致衰竭。一般根据右心室压力高低来判断病情轻重,如右心室收缩压<50mmHg 为轻型;>50mmHg但未超过左心室收缩压者为中型;超过左心室收缩压者为重型。右心室压力越高表明肺动脉瓣狭窄越重,而狭窄上下压力阶差也必然越大。

【临床表现】

轻症肺动脉瓣狭窄可无症状,中度狭窄者在活动时可有呼吸困难及疲倦,严重狭窄者可因剧烈活动而导致晕厥甚至猝死。

典型的体征为胸骨左缘第二肋间有一响亮的收缩期喷射性杂音,传导广泛可传及颈部、整个心前区甚至背部,常伴有震颤;肺动脉瓣区第二心音减弱。

【辅助检查】

心电图:轻度狭窄时可正常;中度以上狭窄可出现电轴右偏、右室肥大、右房增大,也可见不完全右束支传导阻滞。

X 线检查:可见肺动脉段突出,此为狭窄后扩张所致,肺血管影细小,肺野异常清晰;心尖左移上翘为右心室肥大表现。如已有右心衰竭则心影可明显增大。

超声心动图:可见肺动脉瓣增厚,可定量测定瓣口面积;瓣下型漏斗状狭窄也可清楚判定其范围;应用多普勒技术可计算出跨瓣或狭窄上下压力阶差。

右心导管检查和右心室造影:确定狭窄的部位及类型,测定右心室和肺动脉的压力。

【诊断及鉴别诊断】

典型的杂音、X 线表现及超声心动图检查可以确诊。鉴别诊断应考虑原发性肺动脉扩张,房、室间隔缺损,法洛四联症及 Ebstein 畸形等。

【治疗】

介入治疗:首选方法,参见本章第二节。

手术治疗:球囊扩张不成功或不宜行球囊扩张者,如狭窄上下压力阶差>40mmHg 应采取手术治疗。

【预后】

轻度狭窄一般可不予治疗,随访观察即可。如患者有症状跨瓣压力阶差>30mmHg 者,介入或手术治疗效果均良好。重症狭窄如不予处理,可致右心衰而死亡。

五、二叶主动脉瓣

先天性二叶主动脉瓣(congenital bicuspid aortic valve)是成人先天性心脏病中较常见的类型之一,由于超声心动图的发展,其检出率增加。二叶主动脉瓣一方面造成主动脉瓣功能异常,即瓣口狭窄或关闭不全或兼而有之,另一方面局部异常的血流也造成瓣膜的损伤或发生感染。

【病理解剖】

主动脉瓣及其上、下邻近结构的先天性发育异常有较多类型,但在成年人中以二叶主动脉瓣最为常见。由于二叶主动脉瓣在出生时瓣膜功能一般均与正常三叶瓣无差别,因而可无任何症状体征,可健康存活至成年。随着年龄增长二叶瓣常有渐进性钙化增厚而导致主动脉瓣狭窄,另一方面二叶瓣也可由于瓣叶和瓣环发育不匹配而出现主动脉瓣关闭不全。二叶主动脉瓣畸形与主动脉根部病变中层囊性坏死有着内在的联系,可合并存在。后者可表现为主动脉根部动脉瘤,或突发主动脉夹层。前者多见于老年人,后者常发生于较年轻的患者。

【病理生理】

当二叶瓣功能正常时无血流动力学异常,一旦出现瓣膜狭窄或关闭不全则可出现相应的血流动力学变化。前者以左心室压力负荷增加及心排血量减少为特征;后者以主动脉瓣反流及左心室容量负荷增加为主要病理生理改变。

笔记

【临床表现】

瓣膜功能正常时可无任何症状体征。瓣膜功能障碍出现狭窄或关闭不全时表现相应的症状体征，请参阅瓣膜病的相关章节。

【辅助检查】

超声心动图是诊断二叶主动脉瓣最直接、最可靠的检查方法，对伴有瓣膜狭窄或关闭不全的状况，亦可作出明确判断。

伴发主动脉瓣狭窄后继发左心室肥厚，或伴发主动脉瓣关闭不全继发左心室扩大，心电图及X线可有相应的表现。心导管检查仅用于拟行介入或手术治疗的患者。

【诊断及鉴别诊断】

对临床上表现为孤立的主动脉瓣狭窄或关闭不全的成年患者应考虑本病的可能，根据超声心动图所见诊断并不困难。对于已确定为二叶主动脉瓣畸形的患者无论有无瓣膜功能不全，突发剧烈胸痛症状时，应考虑主动脉夹层的可能。主要应与风湿性瓣膜病及梗阻性肥厚型心肌病相鉴别。

【治疗】

介入治疗：参见本章第二节。

手术治疗：对于有瓣膜狭窄且有相应症状，跨瓣压力阶差≥50mmHg时，宜行瓣膜成形或换瓣手术；对于瓣膜关闭不全，心脏进行性增大者，应考虑换瓣手术治疗。

【预后】

单纯二叶主动脉瓣畸形的预后取决于并发的功能障碍的程度。此外，本病易患感染性心内膜炎，病情可因此急剧恶化。

六、三尖瓣下移畸形

先天性三尖瓣下移畸形多称之为埃勃斯坦畸形（Ebstein anomaly），虽在先天性心脏病中属少见，但因大多可活至成年，故在成人先天性心血管病中并不太少见。

【病理解剖】

本病的主要病变为三尖瓣瓣叶及其附着部位的异常，前瓣叶大多附着于瓣环的正常部位，但增大延长，而隔瓣叶和后瓣叶发育不良且附着部位不在瓣环位置而下移至右心室心尖部，伴有三尖瓣关闭不全，且右心室被下移的三尖瓣分隔为较小的功能性右心室（肌部及流出道）及房化的右心室，与原有的右心房共同构成一大心腔。这类畸形几乎均合并卵圆孔未闭或房间隔缺损，部分患者存在右侧房室旁路。

【病理生理】

主要为三尖瓣关闭不全的病理生理变化，右心房压增高。如同时有房间隔缺损，可能导致右向左分流而有青紫。

【临床表现】

患者自觉症状轻重不一，根据三尖瓣反流程度不一，右心室负荷能力的差别及有无右至左分流等，可有心悸、气喘、乏力、头晕和右心衰竭等。约80%患者有青紫，20%患者有阵发性房室折返性心动过速病史。

最突出的体征是心界明显增大，心前区搏动微弱。心脏听诊可闻及四音心律，系各瓣膜关闭不同步形成心音分裂及心房附加音构成。胸骨左缘下端可闻及三尖瓣关闭不全的全收缩期杂音，颈动脉扩张性搏动及肝大伴扩张性搏动均可出现。

【辅助检查】

心电图：常有一度房室传导阻滞、P波高尖、右束支传导阻滞，约25%有预激综合征（右侧房室旁路）图形。

笔记

X线检查:球形巨大心影为其特征,以右心房增大为主,有青紫的患者肺血管影减少。

超声心动图:具有重大诊断价值,可见到下移的瓣膜、巨大右心房、房化右心室及相对甚小的功能性右心室,缺损的房间隔亦可显现。

心导管检查:拟行手术治疗者宜行右心导管检查。

【诊断及鉴别诊断】

临床表现及超声心动图检查可确诊。有青紫者应与其他青紫型先天性心脏病及三尖瓣闭锁鉴别;无青紫者应与扩张型心肌病和心包积液鉴别。

【治疗】

症状轻微者可暂不手术,随访观察;心脏明显增大、症状较重者应行手术治疗,包括三尖瓣成形或置换、房化的心室折叠、关闭房间隔缺损及切断房室旁路。

七、先天性主动脉缩窄

先天性主动脉缩窄(congenital coarctation of the aorta)是指局限性主动脉管腔狭窄,绝大多数狭窄部位在左锁骨下动脉开口远端,为先天性心脏大血管畸形。

【病理解剖】

根据缩窄部位与动脉导管部位的关系,可分为导管前型及导管后型。导管前型缩窄常位于左锁骨下动脉与动脉导管之间,此型多合并其他先天性复杂畸形而难以长期存活。导管后型缩窄位于左锁骨下动脉开口的远端,不常合并复杂的严重畸形,但有50%以上合并无明显血流动力学障碍的二叶主动脉瓣畸形,活至成人者较多,为此成人主动脉缩窄常为导管后型。

【病理生理】

本病主要病理生理为体循环近端缩窄以上供血范围高血压,包括上肢血压升高而以下肢为代表的缩窄以下的血压降低,腹腔器官及下肢供血减少,肾脏供血减少而刺激肾素活性增高也是使血压升高的原因之一。缩窄上下血管分支之间的大量侧支循环形成可部分缓解缩窄以下的器官的血液供应。

【临床表现】

成人主动脉缩窄常无症状,部分患者可出现劳力性呼吸困难、头痛、头晕、鼻出血、下肢无力、麻木、发凉甚至有间歇性跛行。

最明显的体征表现为上肢血压有不同程度的增高,下肢血压下降。肱动脉血压高于腘动脉血压20mmHg以上,颈动脉、锁骨上动脉搏动增强,而股动脉搏动微弱,足背动脉甚至无搏动。心尖搏动增强,心界常向左下扩大,沿胸骨左缘到中上腹可闻及收缩中后期喷射性杂音,有时可在左侧背部闻及。约有20%的患者存在动脉导管未闭。

根据侧支循环形成的部位不同可在胸骨上、锁骨上、腋下及或上腹部闻及连续性血管杂音。因继发于缩窄长期高血压的患者可以出现充血性心力衰竭。

【辅助检查】

心电图:常有左心室肥大及(或)心肌劳损表现。

X线检查:可见左心室增大、升主动脉增宽,缩窄上下血管扩张而使主动脉弓呈3字征。后肋下缘近心端可见肋间动脉侵蚀所形成的"切迹"改变,是侧支循环形成的间接征象。

超声心动图:示左心室内径增大;左心室壁肥厚;胸骨上窝主动脉长轴可见缩窄环所在部位及其上下扩张。超声多普勒可测定缩窄上下压力阶差。

磁共振检查:可更满意地显示整个主动脉的解剖构形及侧支循环情况。

心导管检查和主动脉造影术:心导管检查测定血氧饱和度以及进行压力测定。主动脉造影显示缩窄的部位、长度以及侧支循环的情况、是否存在动脉导管未闭等。

笔记

【诊断及鉴别诊断】

典型的上下肢血压的显著差别及胸部杂音可提示本病的诊断，超声心动图检查可确诊。鉴别诊断应考虑主动脉瓣狭窄，动脉导管未闭及多发性大动脉炎等。

【治疗】

介入治疗：参见本章第二节。

手术治疗：一般采用缩窄部位切除端端吻合或补片吻合，术后有时可有动脉瘤形成。较早手术者，预后相对较好。

【预后】

成年后手术死亡率高于儿童期手术，如不手术大多死于50岁以内，其中半数以上死于30岁以内。

八、主动脉窦动脉瘤

先天性主动脉窦动脉瘤（congenital aortic sinus aneurysm）是一种少见的先天性心脏病变。在瘤体未破裂时可无任何症状，而瘤体大多在20岁以后破裂，而出现严重症状，故此类病变大多在成年时被发现，男性多于女性。

【病理解剖】

本病主要在主动脉窦部包括左、右冠状动脉开口的窦及无冠状动脉开口的窦形成动脉瘤，其大小、部位因人而异。随着年龄增长瘤体常逐渐增大并突入心腔中，当瘤体增大至一定程度，瘤壁变薄而导致破裂，可破入右心房、右心室、肺动脉、左心室或心包腔。部分患者合并有室间隔缺损。

【病理生理】

根据窦瘤的部位及破入不同的腔室而有不同的病理生理变化，如破入心包则可因急骤发生的心脏压塞而迅速死亡。临床上以右冠状动脉窦瘤破入右心室更为常见，并具有典型的类似心室水平急性左向右分流的病理生理特征。

【临床表现】

在瘤体未破裂前一般无临床症状或体征。

破裂多发生在20岁以后，多在运动或劳力负荷时发生。当窦瘤破入右室时，患者突感心悸、胸痛、呼吸困难、咳嗽等急性心功能不全症状，随后逐渐出现右心衰竭的表现。

体征以胸骨左缘第3、4肋间闻及连续性响亮的机器样杂音，伴有震颤为特征。肺动脉瓣第二心音亢进，心界增大。周围动脉收缩压增高、舒张压降低，脉压增大，有水冲脉及毛细血管搏动等周围血管征。继之可出现肝大、下肢水肿等右心衰竭表现。

【辅助检查】

心电图：可正常，窦瘤破裂后可出现左室增大或左、右室增大表现。

X线检查：窦瘤破裂后，可见肺淤血，左、右心室增大。

超声心动图：窦瘤未破裂前即可见到相应的窦体增大有囊状物膨出。瘤体破裂后可见裂口；超声多普勒可显示经裂口的血液分流。

磁共振显像：可更清晰显示窦瘤部位大小及与周围心血管腔室的关系。

心导管检查：未破裂的窦瘤经升主动脉造影可清楚显示与窦瘤相关的解剖学变化，破裂后，根据造影剂的流向，结合心导管检查，可准确判断破入的部位及分流量。

【诊断与鉴别诊断】

由于影像检查技术的发展及普及，临床上发现未破裂主动脉窦瘤的几率增加。事先未发现主动脉窦瘤者，出现急性症状体征时应与急性心肌梗死、动脉导管未闭、室间隔缺损伴有主动脉瓣关闭不全等相鉴别。

笔记

【治疗】

窦瘤未破裂者不予处理，随访观察，一旦破裂应该尽早治疗。以往采用开胸外科修补，虽然技术已经成熟，但创伤大，术后并发症多。随着心脏介入医学的发展，介入治疗已成为主动脉窦瘤破裂治疗的另一种选择。但目前还没有公认的介入治疗适应证及禁忌证。文献报道较为理想的适应证为主动脉右窦瘤破入右室水平的左向右分流，瘤体未累及瓣环或主动脉瓣。

【预后】

窦瘤一旦破裂预后不佳，如不能手术治疗，多在数周或数月内死于心力衰竭。

九、法洛四联症

先天性法洛四联症（congenital tetralogy of Fallot）是联合的先天性心血管畸形，包括肺动脉狭窄、心室间隔缺损、主动脉右位（主动脉骑跨于缺损的室间隔上）和右心室肥大四种异常，是最常见的发绀型先天性心脏病，在成人先天性心脏中所占比例接近10%。

【病理解剖】

本症主要畸形为室间隔缺损，均为大缺损，多位于膜周部，左、右心室压力相等；肺动脉狭窄可为瓣膜型，或瓣上、瓣下型，以右心室流出道漏斗部狭窄为最多；主动脉骑跨右心室所占比例可自15%～95%不等；右心室肥厚为血流动力学影响的继发改变，本症常可伴发其他畸形，如同时有房间隔缺损则称之为法洛五联症。

【病理生理】

由于室间隔大缺损，左、右心室压力相等，相当于一个心室向体循环及肺循环排血，右心室压力增高，但由于肺动脉狭窄，肺动脉压力不高甚至降低，右心室血流大量经骑跨的主动脉进入体循环，使动脉血氧饱和度明显降低，出现青紫并继发红细胞增多症。

【临床表现】

主要是自幼出现的进行性青紫和呼吸困难，易疲乏，劳累后常取蹲踞位休息。严重缺氧时可引起晕厥，长期右心压力增高及缺氧可发生心功能不全。患者除明显青紫外，常伴有杵状指（趾），心脏听诊肺动脉瓣第二心音减弱以致消失，胸骨左缘常可闻及收缩期喷射性杂音。脑血管意外（如脑梗死）、感染性心内膜炎和肺部感染为本病常见并发症。

【辅助检查】

血常规检查：可显示红细胞、血红蛋白及血细胞比容均显著增高。

心电图：可见电轴右偏、右心室肥厚。

X线检查：主要为右心室肥厚表现，肺动脉段凹陷，形成木靴状外形，肺血管纹理减少。

超声心动图：可显示右心室肥厚、室间隔缺损及主动脉骑跨。右心室流出道狭窄及肺动脉瓣的情况也可以显示。

磁共振检查：对于各种解剖结构异常可进一步清晰显示。

心导管检查：对拟行手术治疗的患者应行心导管检查，根据血流动力学改变、血氧饱和度变化及分流情况进一步确定畸形的性质和程度以及有无其他合并畸形，为制订手术方案提供依据。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现、X线及心电图检查可提示本症，超声心动图检查基本上可确定诊断。鉴别诊断应考虑与大动脉错位合并肺动脉瓣狭窄、右心室双出口及艾森门格综合征相鉴别。

【治疗】

未经手术而存活至成年的本症患者，唯一可选择的治疗方法为手术纠正畸形，手术危险性较儿童期手术为大，但仍应争取手术治疗。近年来，随着先天性心血管病介入治疗技术的迅速

笔记

发展,目前介入治疗已成为先天性心血管病治疗的重要手段,导管介入与外科手术相结合治疗法洛四联症,大大提高了患者救治的机会。

【预后】

儿童期未经手术治疗者预后不佳,多于20岁以前死于心功能不全或脑血管意外、感染性心内膜炎等并发症。

十、艾森门格综合征

艾森门格综合征严格的意义上并不能称为先天性心脏病,而是一组先天性心脏病发展的后果。如先天性室间隔缺损持续存在,肺动脉高压进行性发展,原来的左向右分流变成右向左分流,从无青紫发展至有青紫时,即称之为艾森门格综合征。其他如房间隔缺损、动脉导管未闭等也可有类似的情况。因此,本征也可称之为肺动脉高压性右向左分流综合征。在先天性心脏病手术尚未普及时临床上本征较多见,近年来已逐渐减少。

【病理解剖】

除原发的室间隔缺损、房间隔缺损或动脉导管未闭等原有畸形外,可见右心房、右心室均明显增大;肺动脉总干和主要分支扩大,而肺小动脉壁增厚,内腔狭小甚至闭塞。

【病理生理】

本征原有的左向右分流流量一般均较大,导致肺动脉压增高,开始为功能性肺血管收缩,持续存在的血流动力学变化,使右心室和右心房压力增高;肺动脉也逐渐发生器质性狭窄或闭塞病变,使原来的左向右分流逆转为右向左分流而出现青紫,均有继发性相对性肺动脉瓣及三尖瓣关闭不全,此种情况多见于室间隔缺损者,发生时间多在20岁以后。

【临床表现】

轻至中度青紫,于劳累后加重,逐渐出现杵状指(趾),常伴有气急、乏力、头晕等症状,以后可出现右心衰竭的相关症状。

体征示心浊音界明显增大,心前区胸骨左缘3~4肋间有明显搏动,原有的左向右分流的杂音减弱或消失(动脉导管未闭的连续性杂音中,舒张期部分可消失),肺动脉瓣第二心音亢进、分裂,以后可出现舒张期杂音,胸骨下段偏左部位可闻及收缩期反流性杂音。

【辅助检查】

心电图:右心室肥大劳损、右心房肥大。

X线检查:右心室、右心房增大,肺动脉干及左、右肺动脉均扩大,肺野轻度淤血或不淤血,血管纹理变细,左心情况视原发性畸形而定。

超声心动图:除原有畸形表现外,肺动脉扩张及相对性肺动脉瓣及三尖瓣关闭不全支持本征诊断。

心导管检查:除可见原有畸形外,可确定双向分流或右向左分流,肺动脉压力、肺血管阻力。通过血管扩张实验,评价肺血管反应性。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史及临床上晚发青紫,结合X线及超声心动图检查,诊断一般无困难。

鉴别诊断主要与先天性青紫型心脏畸形鉴别,一般亦无困难。

【治疗】

唯一有效的治疗方法是进行心肺联合移植或肺移植的同时修补心脏缺损。

【预后】

为先天性心脏病后期已失去手术治疗机会,预后不良。

笔记

第二节　成人先天性心脏病的介入治疗

近年来随着影像学、各种导管技术以及使用的介入器材的不断改进与发展，先天性心血管病介入治疗在一定范围内已经取代了外科手术治疗，目前，国内每年约有2万先天性心血管病患者采用介入方法得到治疗。先天性心血管病的介入治疗大致分为两大类：一类是用球囊扩张或支架的方法解除瓣膜或血管的狭窄；另一类是利用各种封堵装置堵闭缺损或异常通道。

一、球囊瓣膜成形术

（一）经皮球囊肺动脉瓣成形术（percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty，PBPV）

PBPV是较早应用的非手术介入性先天性心脏病的治疗措施，首例成功报告为1982年。国内也于20世纪80年代后期起步，目前已累积了较为成熟的经验，成为单纯肺动脉瓣狭窄的首选治疗方法。

1. 适应证

（1）单纯肺动脉瓣狭窄，跨肺动脉压差≥40mmHg；

（2）青少年及成人患者，跨肺动脉瓣压差≥30mmHg，同时合并劳力性呼吸困难、心绞痛、晕厥或先兆晕厥等症状。

2. 禁忌证

（1）肺动脉瓣下漏斗部狭窄、肺动脉瓣狭窄伴先天性瓣下狭窄、肺动脉瓣狭窄伴瓣上狭窄；

（2）重度发育不良型肺动脉瓣狭窄；

（3）肺动脉瓣狭窄伴需外科处理的三尖瓣重度反流。

3. 并发症　主要并发症为穿刺部位血管并发症、术中心律失常、三尖瓣受损及继发性肺动脉瓣关闭不全。此类并发症多与术者的经验、操作技术水平有关。

4. 疗效及预后　PBPV治疗如适应证选择适当，近期及远期疗效与手术治疗相同，术后压力阶差明显下降者达75%，但并发症及死亡率明显低于手术治疗，并发症<6%，总死亡率<0.5%。

（二）经皮球囊主动脉瓣成形术（percutaneous balloon aortic valvuloplasty，PBAV）

PBAV用于治疗儿童与青少年主动脉瓣狭窄始于1983年。目前虽已成功应用于初生婴儿的主动脉瓣狭窄，但从总的来说由于球囊导管须由股动脉逆行通过狭窄的主动脉瓣口，操作上难度较大，且术中并发症较多，远期疗效也不十分理想，再狭窄的发生率也较高。总的推广应用和疗效评价低于PBPV。PBAV在国内报道较少，需规范慎重应用该技术。

1. 适应证　典型主动脉瓣狭窄不伴主动脉严重钙化，心输出量正常时经导管检查跨主动脉瓣压差≥60mmHg，无或仅轻度主动脉瓣反流；对于青少年及成人患者，若跨主动脉瓣压差≥50mmHg，同时合并有劳力性呼吸困难、心绞痛、晕厥或先兆晕厥等症状，或者体表心电图（安静或运动状态下）左胸导联出现T波或ST段变化，亦推荐球囊扩张术。

2. 禁忌证

（1）先天性主动脉瓣狭窄伴有主动脉及瓣膜发育不良者；

（2）合并中度或重度主动脉瓣反流者。

3. 并发症

（1）术中球囊扩张阻断主动脉引起血流动力学障碍及（或）心律失常，特别在婴幼儿死亡率较高；

（2）血管损伤；

（3）主动脉瓣关闭不全或残余狭窄。

笔记

4. 疗效及预后 球囊扩张术后，即刻压力阶差可明显下降。但术后发生关闭不全者比例较高，约有 45%，有 14% 的患者在两年内需行瓣膜置换术。

二、经导管封堵术

（一）动脉导管未闭封堵术

1966 年 Porstmann 首先应用经导管塑料栓子闭合 PDA 获得成功，开创了先天性心血管病介入治疗的先河。1983 年国内开展 PDA 的介入治疗。随着介入技术的不断提高以及封堵器的不断改进，动脉导管未闭封堵术已成为 PDA 的主要治疗方法。与传统的外科治疗相比，介入治疗具有方法简单、创伤小、手术并发症少和术后恢复快等优点。蘑菇伞型封堵器（Amplatzer PDA 封堵器及国产类似形状封堵器）是目前应用最为广泛的封堵器。

1. 适应证 绝大多数的 PDA 均可经介入封堵，可根据不同年龄，不同未闭导管的类型选择不同的封堵器械。

2. 禁忌证 感染性心内膜炎、心脏瓣膜和导管内有赘生物；严重肺动脉高压出现右向左分流，肺总阻力>14woods；合并需要外科手术矫治的心内畸形；依赖 PDA 存活的患者；合并其他不宜手术和介入治疗疾病的患者。

3. 并发症 介入治疗 PDA 的并发症发生率极低，至今未见死亡病例报道，主要并发症为：

（1）封堵器的脱落：发生率约 0.3%；

（2）溶血：发生率<0.8%，主要与术后残余分流过大或封堵器过多突入主动脉腔内有关；

（3）残余分流和封堵器移位；

（4）血管并发症及术后心律失常等。

4. 疗效及预后 临床资料表明，动脉导管未闭封堵术的成功率高达 98%，仅有极少数病例失败。

（二）房间隔缺损封堵术

1976 年有学者报道应用双伞状堵塞器封闭 ASD 成功。此后，几经改进至 20 世纪 90 年代以后，Amplatzer 研制开发了镍钛合金编织的新一代双盘型封堵器并用于临床，简化了操作，手术更为安全有效，尤其是在二维及三维经食管超声心动图技术的引导下，此技术已日臻成熟。

1. 适应证

（1）继发孔型 ASD 直径≥5mm 伴右心容量负荷增加，≤36mm 的左向右分流 ASD；

（2）缺损边缘至冠状静脉窦，上、下腔静脉及肺静脉的距离≥5mm，至房室瓣≥7mm；

（3）房间隔的直径>所选用封堵伞左房侧的直径；

（4）不合并必须外科手术的其他心脏畸形。

2. 禁忌证

（1）原发孔型 ASD 及静脉窦型 ASD；

（2）已有右向左分流者；

（3）近期有感染性疾病、出血性疾病以及左心房和左心耳有血栓。

3. 并发症

（1）残余分流：即补片未能完全覆盖缺损口，即刻残余分流发生率为 6%～40%，术后 72 小时为 4%～12%，而 3 个月之后残余分流发生率仅为 0.1%～5%；

（2）血栓或气体栓塞；

（3）血管并发症及感染；

（4）心律失常等。

4. 疗效及预后 在我国 ASD 封堵术已经全面推广，经验趋于成熟，对于条件和大小合适的 ASD，成功率可达 100%。

笔记

（三）室间隔缺损封堵术

传统外科手术治疗 VSD 创伤大，并发症发生率高。1988 年 Lock 等首次应用双面伞经导管成功封堵 VSD。近年来，Amplatzer 发明了新型的封堵器及输送装置，简化了操作步骤，提高了手术安全性。国内于 2001 年研制出对称型镍钛合金膜周部 VSD 封堵器。与进口封堵器相比，国产封堵器术后房室传导阻滞和三尖瓣反流等并发症的发生率明显降低。

1. 适应证

（1）①有血流动力学异常的单纯性 VSD，直径>3mm、<14mm；②VSD 上缘距主动脉右冠瓣≥2mm，无主动脉右冠瓣脱入 VSD 及主动脉瓣反流；③在超声心动图大血管短轴五腔心切面 9～12 点位置；

（2）肌部 VSD>3mm；

（3）外科手术后残余分流。

2. 禁忌证

（1）巨大 VSD、缺损解剖位置不良，封堵器放置后可能影响主动脉瓣或房室瓣功能；

（2）重度肺动脉高压伴双向分流；

（3）合并出血性疾病、感染性疾病或存在心、肝、肾功能异常以及栓塞风险等。

3. 并发症　与 ASD 介入封闭术相似。

4. 疗效及预后　符合适应证条件的膜周部 VSD 基本上可全部获得成功，相对适应证的患者成功率低一点，总体成功率在 95% 以上。严重并发症发生率为 2.61%，死亡率为 0.05%，迟发严重并发症包括三度房室传导阻滞、左室进行性增大及三尖瓣反流等，少数迟发并发症的发生机制尚不十分明确，有待今后进一步探讨。

三、先天性心脏病的其他介入治疗术

对于某些先天性心脏病不能手术纠正或暂时不宜手术者，有些介入手段可作为缓解症状的处理，争取今后手术时机或姑息治疗以减轻症状。

1. 经皮球囊动脉扩张及支架植入术　可用于：①先天性主动脉缩窄；②肺动脉瓣远端单纯肺动脉主干或分支狭窄；③法洛四联症，外科手术无法纠治的肺动脉分支狭窄。

2. 人工房间隔造口术　可用于：①新生儿或婴儿严重青紫性心脏病，室间隔完整者；②先天性二尖瓣严重狭窄或闭锁；③完全性肺静脉异位引流。

3. 异常血管弹簧圈堵闭术　用于：①先天性肺动静脉瘘；②先天性冠状动静脉瘘；③先天性心脏病姑息手术后的血管间异常通道。

（于　波）

笔记



第八章　心脏瓣膜病

心脏瓣膜病(valvular heart disease)是指心脏瓣膜存在结构和(或)功能异常,是一组重要的心血管疾病。瓣膜开放使血流向前流动,瓣膜关闭则可防止血液反流。瓣膜狭窄,使心腔压力负荷增加;瓣膜关闭不全,使心腔容量负荷增加。这些血流动力学改变可导致心房或心室结构改变及功能失常,最终出现心力衰竭、心律失常等临床表现。病变可累及一个瓣膜,也可累及两个以上瓣膜,后者称多瓣膜病。

风湿炎症导致的瓣膜损害称为风湿性心脏病,简称风心病。随着生活及医疗条件的改善,风湿性心脏病的人群患病率正在降低,但我国瓣膜性心脏病仍以风湿性心脏病最为常见。另外,黏液样变性及老年瓣膜钙化退行性改变所致的心脏瓣膜病日益增多。不同病因易累及的瓣膜也不一样,风湿性心脏病患者中二尖瓣最常受累,其次为主动脉瓣;而老年退行性瓣膜病以主动脉瓣膜病变最为常见,其次是二尖瓣病变。

第一节　二尖瓣狭窄

【病因】

(一)风湿热

风湿热是二尖瓣狭窄(mitral stenosis)的主要病因,是A组β溶血性链球菌咽峡炎导致的一种反复发作的急性或慢性全身性结缔组织炎症。其产生的机制是由于该细菌荚膜与人体关节、滑膜之间有共同抗原,细胞壁外层中M蛋白及M相关蛋白、中层多糖中N-乙酰葡糖胺等与人体心肌和心瓣膜有共同抗原,细胞膜的脂蛋白与人体心肌肌膜和丘脑下核、尾状核之间有共同抗原。链球菌感染后体内产生的抗链球菌抗体与这些共同抗原形成循环免疫复合物,沉积于人体关节滑膜、心肌、心瓣膜,激活补体成分产生炎性病变。临床表现以心脏炎和关节炎为主,可伴有发热、毒血症、皮疹、皮下小结、舞蹈病等。急性发作时通常以关节炎较为明显,但在此阶段风湿性心脏炎可造成患者死亡;急性发作后常遗留轻重不等的心脏损害,尤以瓣膜病变最为显著,形成慢性风湿性心脏病或风湿性瓣膜病。

1992年美国心脏病协会根据Jones标准修订的风湿热诊断标准为:如有前驱的链球菌感染的证据,包括咽喉拭子或快速链球菌抗原试验阳性、链球菌抗体效价升高,同时有2项主要表现或1项主要表现加2项次要表现者,高度提示可能为急性风湿热。主要表现包括:①心脏炎;②多发性关节炎;③舞蹈病;④环形红斑。次要表现包括:①关节痛;②发热;③急性反应物(ESR,CRP)增高;④P-R间期延长。有下列3种情况可不必严格执行该诊断标准即:①舞蹈病者;②隐匿发病或缓慢发展的心脏炎;③有风湿病史或现患风湿性心脏病,当再感染A组乙型溶血性链球菌时,有风湿热复发的高度危险者。

急性风湿热后形成二尖瓣狭窄估计至少需要2年,通常需5年以上的时间。多数患者的无症状期为10年以上,故风湿性二尖瓣狭窄一般在40~50岁发病。风湿性心脏病患者以女性患者居多,约占2/3。风湿性二尖瓣狭窄的基本病理变化为瓣叶和腱索的纤维化和挛缩,瓣叶交界面相互粘连。这些病变使瓣膜位置下移,严重者如漏斗状,漏斗底部朝向左心房,尖部朝向左心室。二尖瓣开放受限,瓣口面积缩小,血流受阻,从而引起一系列病理生理变化。风湿性心脏病患者中约25%为单纯二尖瓣狭窄,40%为二尖瓣狭窄伴二尖瓣关闭不全。

笔记

（二）其他

少见病因中，主要为老年性二尖瓣环或环下钙化以及婴儿或儿童的先天性畸形。罕见病因为类癌瘤及结缔组织疾病。有人认为病毒（特别是 Coxsackie 病毒）也可引起包括二尖瓣狭窄在内的慢性心瓣膜病。

【病理生理】

正常二尖瓣口面积约 $4 \sim 6cm^2$。瓣口面积减小至 $1.5 \sim 2.0cm^2$ 属轻度狭窄；$1.0 \sim 1.5cm^2$ 属中度狭窄；$<1.0cm^2$ 属重度狭窄。正常在心室舒张期，左心房、左心室之间出现压力阶差，即跨瓣压差，早期充盈后，左心房、左心室内压力趋于相等。二尖瓣狭窄时，左心室充盈受阻，压差持续整个心室舒张期，因而通过测量跨瓣压差可判断二尖瓣狭窄程度。

二尖瓣狭窄使左心房压升高，严重狭窄时左心房压需高达 20～25mmHg 才能使血流通过狭窄的瓣口，使左心室充盈并维持正常的心排出量。左心房压力升高导致肺静脉和肺毛细血管压力升高，继而导致肺毛细血管扩张和淤血，产生肺间质水肿。心率增快时（如房颤、妊娠、感染或贫血时），心脏舒张期缩短，左心房压更高，进一步增加肺毛细血管压力。当超过 4.0kPa（30mmHg）时致肺泡水肿，出现呼吸困难、咳嗽、发绀等临床表现。

肺静脉的压力增高导致肺动脉的压力被动升高，而长期肺动脉高压引起肺小动脉痉挛，最终导致肺小动脉硬化，更加重肺动脉高压。肺动脉高压增加右心室后负荷，引起右心室肥厚扩张，终致右心衰竭。此时肺动脉压力有所降低，肺循环血液有所减少，肺淤血一定程度缓解。

【临床表现】

（一）症状

一般二尖瓣中度狭窄（瓣口面积 $<1.5cm^2$）始有临床症状。

1. 呼吸困难　呼吸困难为最常见也是最早期的症状，在运动、情绪激动、妊娠、感染或快速性房颤时最易被诱发。随病程进展，可出现静息时呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难甚至端坐呼吸。

2. 咳嗽　常见，多在夜间睡眠或劳动后出现，为干咳无痰或泡沫痰，并发感染时咳黏液样或脓痰。咳嗽可能与患者支气管黏膜淤血水肿易患支气管炎或扩大的左心房压迫左主支气管有关。

3. 咯血　有以下几种情况：①大咯血：是由于严重二尖瓣狭窄，左心房压力突然增高，肺静脉压增高，支气管静脉破裂出血所致，可为二尖瓣狭窄首发症状，多见于二尖瓣狭窄早期。后期因静脉壁增厚，以及随着病情进展致肺血管阻力增加及右心功能不全，大咯血发生率降低。②痰中带血或血痰：常伴夜间阵发性呼吸困难，与支气管炎、肺部感染、肺充血或肺毛细血管破裂有关，常伴夜间阵发性呼吸困难。③肺梗死时咯胶冻状暗红色痰，为二尖瓣狭窄合并心力衰竭的晚期并发症。④粉红色泡沫痰：为急性肺水肿的特征，由毛细血管破裂所致。

4. 血栓栓塞　为二尖瓣狭窄的严重并发症，约 20% 的患者在病程中发生血栓栓塞，其中约 15%～20% 由此导致死亡。发生栓塞者约 80% 有心房颤动，故合并房颤的患者需予以预防性抗凝治疗。

5. 其他症状　左心房显著扩大、左肺动脉扩张压迫左喉返神经引起声音嘶哑；压迫食管可引起吞咽困难；右心室衰竭时可出现食欲减退、腹胀、恶心等消化道淤血症状；部分患者有胸痛表现。

（二）体征

1. 严重二尖瓣狭窄体征　可呈“二尖瓣面容”，双颧绀红。右心室扩大时剑突下可触及收缩期抬举样搏动。右心衰竭时可出现颈静脉怒张、肝颈回流征阳性、肝大、双下肢水肿等。

2. 心音　①二尖瓣狭窄时，如瓣叶柔顺有弹性，在心尖区多可闻及亢进的第一心音，呈拍击样，并可闻及开瓣音；如瓣叶钙化僵硬，则该体征消失。②当出现肺动脉高压时，P_2 亢进和分裂。

笔记

3. 心脏杂音 ①二尖瓣狭窄特征性的杂音为心尖区舒张中晚期低调的隆隆样杂音，呈递增型，局限，左侧卧位明显，运动或用力呼气可使其增强，常伴舒张期震颤。房颤时，杂音可不典型。当胸壁增厚、肺气肿、低心排血量状态、右室明显扩大、二尖瓣重度狭窄时此杂音可被掩盖，称之为“安静型二尖瓣狭窄”。②严重肺动脉高压时，由于肺动脉及其瓣环的扩张，导致相对性肺动脉瓣关闭不全，因而在胸骨左缘第2肋间可闻及递减型高调叹气样舒张早期杂音（即Graham-Steel杂音）。③右心室扩大时，因相对性三尖瓣关闭不全，可于胸骨左缘第4、5肋间闻及全收缩期吹风样杂音。

【实验室和其他检查】

（一）X线检查

后前位及侧位的胸片表现常十分典型，肺部显示肺静脉压增高的迹象。血流更均匀地分布在上叶，表现为上叶血管明显扩张。肺静脉压的增高，导致间质组织的液体渗漏。小叶间的液体聚集在基部产生线性条纹，延伸至胸膜，称为Kerley B线。随着间质液进入肺泡腔，可出现肺泡水肿。

心影显示左心房增大。后前位胸片上右心房边缘的后方有一密度增高影（双心房影），左心缘变直。左前斜位可见左心房使左主支气管上抬，右前斜位吞钡可见增大的左心房压迫食管下段。其他还有：主动脉弓缩小、肺动脉主干突出、右心室增大、心脏呈梨形。

（二）心电图

窦性心律者可见“二尖瓣型P波”（P波宽度大于0.12秒，伴切迹），提示左心房扩大；QRS波群示电轴右偏和右心室肥厚表现；病程晚期常合并房颤。

（三）超声心动图

是确诊该病最敏感可靠的方法。M型超声心动图示二尖瓣前叶呈“城墙样”改变（EF斜率降低，A峰消失），后叶与前叶同向运动，瓣叶回声增强。通过二维超声可以观察瓣叶的活动度、瓣叶的厚度、瓣叶是否有钙化以及是否合并其他瓣膜的病变等，从而有利于干预方式的选择。典型者为舒张期前叶呈圆拱状，后叶活动度减少，交界处粘连融合，瓣叶增厚和瓣口面积缩小。超声心动图还可对房室大小、室壁厚度和运动、心室功能、肺动脉压、其他瓣膜异常和先天性畸形等方面提供信息。经食管超声有利于左心耳及左心房附壁血栓的检出。

彩色多普勒血流显像可实时观察二尖瓣狭窄的射流，有助于连续多普勒的正确定向。连续波或脉冲波多普勒能较准确地测定舒张期跨二尖瓣的压差和二尖瓣口面积，其结果与心导管法测定结果具有良好相关性，可较准确地判断狭窄严重程度。轻度：平均压力阶差<5mmHg，肺动脉压<30mmHg，瓣口面积>1.5cm^2；中度：平均压力阶差5～10mmHg，肺动脉压30～50mmHg，瓣口面积1.0～1.5cm^2；重度：平均压力阶差>10mmHg，肺动脉压>50mmHg，瓣口面积<1.0cm^2。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

心尖区隆隆样舒张期杂音伴X线或心电图示左心房增大，提示二尖瓣狭窄。超声心动图检查可明确诊断。

（二）鉴别诊断

心尖部舒张期隆隆样杂音尚见于如下情况，应注意鉴别。

1. 主动脉瓣关闭不全 严重的主动脉瓣关闭不全常于心尖部闻及舒张中晚期柔和、低调隆隆样杂音（Austin-Flint杂音），系相对性二尖瓣狭窄所致。

2. 左心房黏液瘤 瘤体阻塞二尖瓣口，产生随体位改变的舒张期杂音，其前可闻及肿瘤扑落音，超声心动图下可见左心房团块状回声反射。

3. 经二尖瓣口血流增加 严重二尖瓣反流、大量左向右分流的先天性心脏病（如室间隔缺损、动脉导管未闭）和高动力循环（如甲状腺功能亢进症、贫血）时，心尖区可有舒张中期短促的

笔记

隆隆样杂音。

【并发症】

（一）心房颤动

房颤为二尖瓣狭窄最常见的心律失常，也是相对早期的常见并发症，可能为患者就诊的首发症状。左心房压力增高致左心房扩大及房壁纤维化是房颤持续存在的病理基础。房颤时因舒张期变短、心房收缩功能丧失，左心室充盈减少，使心排血量减少20%～25%，常致心衰加重，突然出现严重的呼吸困难，甚至急性肺水肿。房颤发生率随左房增大和年龄增长而增加。

（二）急性肺水肿

急性肺水肿为重度二尖瓣狭窄的严重并发症。表现为突然出现的重度呼吸困难和发绀，不能平卧，咳粉红色泡沫痰，双肺布满干、湿啰音，常因剧烈体力活动或情绪激动、感染、心律失常等诱发，如不及时救治，可能致死。

（三）血栓栓塞

20%的患者可发生体循环栓塞，其中80%伴房颤。血栓栓塞以脑栓塞最常见，约占2/3，亦可发生于四肢、脾、肾和肠系膜等动脉栓塞，栓子多来自扩大的左心房伴房颤者。来源于右心房的栓子可造成肺栓塞。

（四）右心衰竭

右心衰竭为晚期常见并发症。右心衰竭时，右心排出量减少致肺循环血量减少，肺淤血减轻，呼吸困难可有所减轻，发生急性肺水肿和大咯血的危险减少，但心排量减少。临床表现为右心衰竭的症状和体征。

（五）感染性心内膜炎

感染性心内膜炎较少见，在瓣叶明显钙化或合并房颤时更少发生。

（六）肺部感染

本病常有肺静脉压力增高及肺淤血，易合并肺部感染，感染后常诱发或加重心力衰竭。

【治疗】

（一）一般治疗

风湿热是其主要病因，因而推荐预防性抗风湿热治疗，长期甚至终身使用苄星青霉素（benzathine penicillin）120万U，每月肌注一次。轻度二尖瓣狭窄无症状者，无需特殊治疗，但应避免剧烈的体力活动。对于窦性心律患者，如其呼吸困难发生在心率加快时，可使用负性心率药物，如β受体拮抗剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂。窦性心律的二尖瓣狭窄患者，不宜使用地高辛。

如患者存在肺淤血导致的呼吸困难，应减少体力活动，限制钠盐摄入，间断使用利尿药。另外，二尖瓣狭窄也可能并发感染性心内膜炎，因而要注意预防感染性心内膜炎的发生。需要注意的是，尽管二尖瓣狭窄患者无症状期及有轻度症状的时期持续较长，但急性肺水肿可能突然发生，特别是在出现快速性房颤时。因而，当患者突然出现呼吸困难急剧加重时，应当及时就诊，否则可能危及生命。

（二）并发症的处理

1. 大量咯血　应取坐位，同时使用镇静剂及静脉使用利尿剂，以降低肺动脉压。

2. 急性肺水肿　处理原则与急性左心衰竭所致的肺水肿相似。需注意以下两点：①避免使用以扩张小动脉为主、减轻心脏后负荷的血管扩张药物，应选用扩张静脉系统、减轻心脏前负荷为主的硝酸酯类药物；②正性肌力药物对二尖瓣狭窄的肺水肿无益，仅在房颤伴快速心室率时可静脉注射毛花苷C，以减慢心室率。

3. 房颤　急性快速性房颤因心室率快，使舒张期充盈时间缩短，导致左房压力急剧增加，同时心排血量减低，因而应立即控制心室率。可先静脉注射洋地黄类药物如去乙酰毛花苷注射液

笔记

(西地兰);如效果不满意,可静脉注射地尔硫䓬(diltiazem)或艾司洛尔(esmolol);当血流动力学不稳定时,如出现肺水肿、休克、心绞痛或晕厥者,应立即电复律。

慢性房颤患者应争取介入或者手术解决狭窄,在此基础上对于房颤病史<1 年,左房内径<60mm,且无窦房结或房室结功能障碍者,可考虑电复律或药物复律。成功复律后需长期口服抗心律失常药物,以预防复发。复律之前 3 周和复律之后 4 周需口服抗凝药物(华法林)预防栓塞。如不宜复律、复律失败或复律后复发,则可口服用 β 受体拮抗剂、地高辛或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂控制心室率。

4. 预防栓塞　二尖瓣狭窄合并房颤时,极易发生血栓栓塞。若无禁忌,无论是阵发性还是持续性房颤,均应长期口服华法林(warfarin)抗凝,达到 2.5 ~3.0 的国际标准化比值(INR),以预防血栓形成及栓塞事件发生,尤其是中风的发生。

(三) 手术治疗

对于中重度二尖瓣狭窄、呼吸困难进行性加重、或有肺动脉高压发生者,需通过机械性干预解除二尖瓣狭窄,降低跨瓣压力阶差,缓解症状。年轻患者术后需进行预防风湿热的治疗,直至成年。常用的介入及手术方法有:

1. 经皮球囊二尖瓣成形术　仅适于单纯的二尖瓣狭窄患者。有症状或有肺动脉高压(静息时>50mmHg,运动时>60mmHg)的中重度二尖瓣狭窄患者,如其二尖瓣无钙化且活动度较好,且无左心房内血栓形成,则可用该法进行干预。将球囊导管从股静脉经房间隔穿刺跨越二尖瓣,用生理盐水和造影剂各半的混合液体充盈球囊,分离瓣膜交界处的粘连融合而扩大瓣口。术后症状和血流动力学立即改善,严重并发症少见。其禁忌证包括近期(3 个月)内有血栓栓塞史,伴中重度二尖瓣关闭不全、右心房明显扩大及脊柱畸形等。

2. 二尖瓣分离术　有闭式和直视式两种。闭式的适应证同经皮球囊二尖瓣分离术,开胸后将扩张器由左心室心尖部插入二尖瓣口分离瓣膜交界处的粘连融合,适应证和效果与经皮球囊二尖瓣成形术相似,目前临床已很少使用。直视式适于瓣叶严重钙化、病变累及腱索和乳头肌、左心房内有血栓者。直视式分离术较闭式分离术解除瓣口狭窄的程度大,因而血流动力学改善更好,手术死亡率<2%。

3. 人工瓣膜置换术　适应证为:①严重瓣叶和瓣下结构钙化、畸形,不宜做经皮球囊二尖瓣成形术或分离术者;②二尖瓣狭窄合并明显二尖瓣关闭不全者。手术应在有症状而无严重肺动脉高压时考虑。严重肺动脉高压增加手术风险,但非手术禁忌,术后多有肺动脉高压减轻。人工瓣膜置换术手术死亡率(3% ~8%)和术后并发症均高于分离术。术后存活者,心功能恢复较好。

【预后】

未开展手术治疗的年代,本病被确诊而无症状的患者 10 年存活率为 84%,症状轻者为 42%,重者为 15%。当严重肺动脉高压发生后,其平均生存时间为 3 年。死亡原因为心力衰竭(62%)、血栓栓塞(22%)和感染性心内膜炎(8%)。抗凝治疗后,栓塞发生减少,手术治疗也提高了患者的生活质量和存活率。

第二节　二尖瓣关闭不全

【病因】

二尖瓣结构包括瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌等四部分,正常的二尖瓣功能有赖于此四部分及左心室的结构和功能完整性,其中任何一个或多个部分发生结构异常或功能失调均可导致二尖瓣关闭不全(mitral incompetence),当左心室收缩时,血液反向流入左心房。

笔记

以前认为二尖瓣关闭不全的原因主要为风湿热,随着心脏瓣膜病手术治疗的开展及尸检资

料的累积，发现风湿性单纯性二尖瓣关闭不全占全部二尖瓣关闭不全的百分数逐渐在减少。非风湿性单纯性二尖瓣关闭不全的病因，以腱索断裂最常见，其次是感染性心内膜炎、二尖瓣黏液样变性、缺血性心脏病等。缺血性心脏病造成二尖瓣关闭不全的机制可能与左心室整体收缩功能异常、左心室节段性室壁运动异常以及心肌梗死后左心室重构有关。二尖瓣关闭不全的病因分类见表 3-8-1。

表 3-8-1　二尖瓣关闭不全的病因分类

病损部位	慢性	急性或亚急性
瓣叶-瓣环	风湿性 黏液样变性 瓣环钙化 结缔组织疾病 先天性，如二尖瓣裂	感染性心内膜炎 外伤 人工瓣周漏
腱索-乳头肌	瓣膜脱垂（腱索或乳头肌过长） 乳头肌功能不全	原发性腱索断裂 继发性腱索断裂 感染性心内膜炎或慢性瓣膜病变所致 心肌梗死并发乳头肌功能不全或断裂 创伤所致腱索或乳头肌断裂
心肌	扩张型心肌病 梗阻性肥厚型心肌病 冠心病节段运动异常或室壁瘤	

（一）瓣叶

①风湿性损害最为常见，占二尖瓣关闭不全的 1/3，女性为多。慢性炎症及纤维化使瓣膜僵硬、缩短、变形以及腱索粘连、融合缩短。风湿性二尖瓣关闭不全的患者约半数合并二尖瓣狭窄。②二尖瓣脱垂多为二尖瓣原发性黏液性变使瓣叶宽松膨大或伴腱索过长，心脏收缩时瓣叶突入左房而影响二尖瓣关闭。部分二尖瓣脱垂为其他遗传性结缔组织病（如 Marfan 综合征）的临床表现之一。③感染性心内膜炎、穿通性或非穿通性创伤均可损毁二尖瓣叶。④肥厚型心肌病收缩期二尖瓣前叶向前运动导致二尖瓣关闭不全。⑤先天性心脏病，心内膜垫缺损常合并二尖瓣前叶裂，导致关闭不全。

（二）瓣环扩大

①任何病因引起左心室增大均可造成二尖瓣环扩大而导致二尖瓣关闭不全。②二尖瓣环退行性变和瓣环钙化，多见老年女性。尸检发现 70 岁以上女性，二尖瓣环钙化的发生率为 12%。严重二尖瓣环钙化者，50% 合并主动脉瓣环钙化，大约 50% 的二尖瓣环钙化累及传导系统，引起不同程度的房室或室内传导阻滞。

（三）腱索

这是引起二尖瓣关闭不全的重要原因，先天性异常、自发性断裂或继发于感染性心内膜炎、风湿热的腱索断裂均可导致二尖瓣关闭不全。

（四）乳头肌

乳头肌的血供来自冠状动脉终末分支，对缺血很敏感，冠状动脉灌注不足可引起乳头肌缺血、损伤、坏死和纤维化伴功能障碍。如乳头肌缺血短暂，可出现短暂的二尖瓣关闭不全；如急性心肌梗死发生乳头肌坏死，则产生永久性二尖瓣关闭不全，乳头肌坏死是心肌梗死的常见并发症，而乳头肌断裂在心肌梗死的发生率低于 1%，乳头肌完全断裂可发生严重致命的急性二尖瓣关闭不全。其他少见的疾病为先天性乳头肌畸形，如一侧乳头肌缺如，称降落伞二尖瓣综合征；罕见的乳头肌脓肿、肉芽肿、淀粉样变和结节病等。

笔记

瓣叶穿孔(如发生在感染性心内膜炎时)、乳头肌断裂(如发生在急性心肌梗死时)、创伤损伤二尖瓣结构或人工瓣损坏等可发生急性二尖瓣关闭不全。

【病理生理】

二尖瓣关闭不全的主要病理生理变化是左心室每搏喷出的血流一部分反流入左心房,使前向血流减少,同时使左心房负荷和左心室舒张期负荷增加,从而引起一系列血流动力学变化。

(一) 急性

急性二尖瓣关闭不全,收缩期左心室射出的部分血流经关闭不全的二尖瓣口反流至左心房,左心房容量负荷骤增,致使左心房压和肺毛细血管楔压急剧升高,导致肺淤血及急性肺水肿的发生,且左心室总的心搏量来不及代偿,前向心搏量及心排血量明显减少。反流入左心房的血液与肺静脉至左心房的血流汇总,在舒张期充盈左心室,致左心房和左心室容量负荷骤增,左心室来不及代偿,其急性扩张能力有限,左心室舒张末压急剧上升。

(二) 慢性

慢性二尖瓣关闭不全时左心室舒张期容量负荷增加,但通过 Frank-Starling 机制可使左心室每搏量增加,心搏量明显增加,射血分数维持在正常范围。因此,代偿早期左心室舒张末容量和压力可不增加,此时可无临床症状(即无症状期)。若不合并二尖瓣狭窄,舒张期左心房血液可迅速充盈左心室,左心房压力随之下降,心力衰竭、左心扩大发生较晚,无症状期持续时间较长;如果同时合并二尖瓣狭窄,则心力衰竭、左心扩大发生较早,无症状期持续时间较短。

随着病程的延长,左心房接受左心室反流血液,持续严重的过度容量负荷终致左心房压和左心室舒张末压明显上升,内径扩大。当失代偿时,每搏量和射血分数下降,肺静脉和肺毛细血管楔压增高,继而发生肺淤血、左心衰竭。

晚期出现肺动脉高压,导致右心室肥厚、右心衰竭,终致全心衰竭。

【临床表现】

(一) 症状

1. 急性 轻者可仅有轻微劳力性呼吸困难,重者可很快发生急性左心衰竭,甚至急性肺水肿、心源性休克。

2. 慢性 慢性二尖瓣关闭不全患者的临床症状轻重取决于二尖瓣反流的严重程度及关闭不全的进展速度、左心房和肺静脉压的高低、肺动脉压力水平及是否合并有其他瓣膜损害和冠状动脉疾病。如轻度二尖瓣关闭不全者可以持续终身没有症状;对于较重的二尖瓣关闭不全,通常情况下,从罹患风湿热至出现二尖瓣关闭不全的症状一般超过 20 年,但一旦发生心力衰竭,则进展常较迅速。

程度较重的二尖瓣关闭不全患者,由于心排出量减少,可表现为疲乏无力,活动耐力下降;同时,肺静脉淤血导致程度不等的呼吸困难,包括劳力性呼吸困难、静息性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难及端坐呼吸等。发展至晚期则出现右心衰竭的表现,包括腹胀、纳差、肝脏淤血肿大、水肿及胸腹水等。在右心衰竭出现后,左心衰竭的症状反而有所减轻。另外,合并冠状动脉疾病的患者因心排血量减少可出现心绞痛的临床症状。

(二) 体征

1. 急性二尖瓣关闭不全 心尖搏动呈高动力型,为抬举样搏动。肺动脉瓣区第二心音分裂,左心房强有力收缩可致心尖区第四心音出现。心尖区收缩期杂音是二尖瓣关闭不全的主要体征,可在心尖区闻及>3/6 级的收缩期粗糙的吹风样杂音,累及腱索、乳头肌时可出现乐音性杂音。由于左心房与左心室之间压力差减小,心尖区反流性杂音持续时间变短,于第二心音前终止。出现急性肺水肿时双肺可闻及干、湿啰音。

2. 慢性二尖瓣关闭不全

(1) 心界向左下扩大,心尖搏动向下向左移位,收缩期可触及高动力性心尖搏动;右心衰竭

笔记

时可见颈静脉怒张、肝颈回流征阳性、肝大及双下肢水肿等。

(2) 心音：二尖瓣关闭不全时，心室舒张期过度充盈，使二尖瓣漂浮，第一心音减弱；由于左心室射血期缩短，主动脉瓣关闭提前，导致第二心音分裂；严重反流可出现低调第三心音，但它未必提示心衰，而可能是收缩期左心房存留的大量血液迅速充盈左心室所致。

(3) 心脏杂音：二尖瓣关闭不全的典型杂音为心尖区全收缩期吹风样杂音，杂音强度≥3/6级，可伴有收缩期震颤。前叶损害为主者杂音向左腋下或左肩胛下传导，后叶损害为主杂音向心底部传导。二尖瓣脱垂时收缩期杂音出现在喀喇音之后。腱索断裂时杂音可似海鸥鸣或乐音性。严重反流时，由于舒张期大量血液通过二尖瓣口，导致相对性二尖瓣狭窄，故心尖区可闻及短促的舒张中期隆隆样杂音。相对性二尖瓣关闭不全杂音与心功能状况呈正相关，心功能改善和左心室缩小时杂音减轻，而器质性二尖瓣关闭不全产生的收缩期杂音，心功能不全时杂音减轻，心功能改善时杂音增强。

【实验室和其他检查】

(一) X 线检查

轻度二尖瓣关闭不全者，可无明显异常发现。严重者左心房、左心室明显增大，明显增大的左心房可推移和压迫食管，左心衰竭者可见肺淤血及肺间质水肿。晚期可见右心室增大，二尖瓣环钙化者可见钙化阴影。急性者心影正常或左心房轻度增大，伴肺淤血甚至肺水肿征。

(二) 心电图

轻度二尖瓣关闭不全者心电图可正常。严重者可有左心室肥厚和劳损。慢性二尖瓣关闭不全伴左心房增大者多伴房颤，如为窦性心律则可见 P 波增宽且呈双峰状（二尖瓣 P 波），提示左心房增大。急性者心电图常正常，有时可见窦性心动过速。

(三) 超声心动图

M 型超声心动图及二维超声心动图不能确定二尖瓣关闭不全。M 型超声心动图主要用于测量左心室超容量负荷改变，如左心房、左心室增大。二维超声心动图可显示二尖瓣装置的形态特征，如瓣叶或瓣叶下结构的增厚、缩短、钙化，瓣叶冗长脱垂、连枷样瓣叶，瓣环扩大或钙化，赘生物、左心室扩大和室壁矛盾运动等，有助于明确病因。脉冲多普勒超声可于收缩期在左心房内探及高速射流，从而确诊二尖瓣反流。彩色多普勒血流显像诊断二尖瓣关闭不全的敏感性可达 100%，并可对二尖瓣反流进行半定量及定量诊断。

半定量诊断标准为：若反流局限于二尖瓣环附近为轻度，达到左房中部为中度，直达心房顶部为重度。定量诊断标准为：轻度是指射流面积<$4cm^2$、每次搏动的反流量<30ml、反流分数<30%；中度是指射流面积为 4～$8cm^2$、每次搏动的反流量 30～59ml、反流分数为 30%～49%；重度是指射流面积>$8cm^2$、每次搏动的反流量>60ml、反流分数>50%。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

如出现以下情况，要考虑急性二尖瓣关闭不全：患者突然发生呼吸困难，心尖区出现典型收缩期杂音，X 线提示心影不大而肺淤血明显，同时具有明确病因（如二尖瓣脱垂、感染性心内膜炎、急性心肌梗死、创伤和人工瓣膜置换术后）。慢性者，主要诊断线索为心尖区典型的收缩期吹风样杂音伴左心房和左心室扩大。超声心动图可明确诊断急性及慢性二尖瓣关闭不全。

(二) 鉴别诊断

二尖瓣关闭不全心尖区收缩期杂音应与下列情况的收缩期杂音相鉴别：

1. 三尖瓣关闭不全　胸骨左缘第 4、5 肋间全收缩期杂音，几乎不传导，少有震颤，杂音在吸气时增强，伴颈静脉收缩期搏动和肝脏收缩期搏动。

2. 室间隔缺损　为胸骨左缘第 3、4 肋间全收缩期杂音，粗糙而响亮，不向腋下传导，可伴胸

笔记

骨旁收缩期震颤。

3. 主动脉瓣狭窄 心底部射流性收缩期杂音，偶伴收缩期震颤，呈递增递减型，杂音向颈部传导。

4. 其他 梗阻性肥厚型心肌病的杂音位于胸骨左缘第3、4肋间；肺动脉瓣狭窄的杂音位于胸骨左缘第2肋间。

以上情况均有赖于超声心动图进行确诊及鉴别。

【并发症】

心力衰竭急性者早期出现，慢性者出现较晚；心房颤动见于3/4的慢性重度二尖瓣关闭不全患者；感染性心内膜炎较二尖瓣狭窄患者多见；栓塞较二尖瓣狭窄少见。

【治疗】

慢性二尖瓣关闭不全患者在相当长时间内无症状，但一旦出现症状，则预后差。

（一）内科治疗

1. 急性 急性二尖瓣重度反流时，患者常有心衰症状，甚至发生休克。内科治疗的目的是减少反流量，降低肺静脉压，增加心排出量。动脉扩张剂可减低体循环血流阻力，故能提高主动脉输出流量，同时减少二尖瓣反流量和左心房压力。如已发生低血压，则不宜使用，而可行主动脉内球囊反搏（intra-aortic balloon counterpulsation），在提高体循环舒张压的同时，减低心室后负荷，从而提高前向性心排出量。

2. 慢性 二尖瓣关闭不全在相当时期内可无症状，此时无需治疗，但应定期随访，重点是预防风湿热及感染性心内膜炎的发生。无症状且为窦性节律的二尖瓣关闭不全患者，如无左心房和左心室的扩张及肺动脉高压证据，其运动没有限制。如左心室明显增大（左心室舒张末内径≥60mm）、静息时存在左心室收缩功能不全或存在肺动脉高压，则应避免竞技性运动。已有症状的二尖瓣反流，血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）已证明能减低左心室容积，缓解症状。血管扩张剂对于慢性二尖瓣关闭不全作用不大。如合并房颤，亦应长期抗凝治疗，INR目标值同二尖瓣狭窄。

（二）手术治疗

手术治疗是治疗二尖瓣关闭不全的根本性措施，应在左心室功能发生不可逆损害之前进行。

1. 急性 急性二尖瓣关闭不全应在药物控制症状的基础上，采取紧急或择期手术治疗。

2. 慢性 慢性二尖瓣关闭不全的手术适应证：①重度二尖瓣关闭不全伴NYHA心功能分级Ⅲ或Ⅳ级；②NYHA心功能分级Ⅱ级伴心脏大，左心室收缩末期容量指数（LVESVI）>$30ml/m^2$；③重度二尖瓣关闭不全，LVEF减低，左心室收缩及舒张末期内径增大，LVESVI高达$60ml/m^2$，虽无症状也应考虑手术治疗。

常用的手术方法有二尖瓣修补术和二尖瓣置换术。前者适用于瓣膜损坏较轻，瓣叶无钙化，瓣环有扩大，但瓣下腱索无严重增厚者。手术死亡率低，术后射血分数的改善较好，不需终生抗凝治疗，占所有适合手术患者的70%。后者适用于瓣膜损坏严重者，其手术死亡率约5%左右。

【预后】

急性严重反流伴血流动力学不稳定者，如不及时手术干预，死亡率极高。对于慢性二尖瓣关闭不全患者，可在相当长一段时间内无症状，然而一旦出现症状则预后差。单纯二尖瓣脱垂无明显反流及无收缩期杂音者大多预后良好；年龄>50岁、有明显收缩期杂音和二尖瓣反流、瓣叶冗长增厚、左心房和左心室增大者预后较差。多数患者术后症状和生活质量改善，较内科治疗存活率明显提高。

笔记

第三节　主动脉瓣狭窄

【病因】

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis)的病因有三种,即先天性病变、退行性变和炎症性病变。单纯性主动脉瓣狭窄,多为先天性或退行性变,极少数为炎症性,且男性多见。

(一)先天性畸形

单叶瓣畸形,可引起严重的先天性主动脉瓣狭窄,是导致婴儿死亡的重要原因之一,多数在儿童时期出现症状,青春期前即需矫治。

1. 二叶瓣畸形　群体中约1%的个体出生时呈二叶瓣畸形,男性多见。其本身不引起狭窄,随着年龄的增长,结构异常的瓣膜导致紊流的发生,损伤瓣叶,进而纤维化、钙化,瓣膜活动度逐渐减低,最后造成瓣口狭窄。约1/3瓣膜发生狭窄,另1/3发生关闭不全,其余可能只会造成轻微的血流动力学异常。这一过程需数十年,故通常在40岁后发病。先天性二叶瓣畸形为成人孤立性主动脉瓣狭窄的常见原因,易并发感染性心内膜炎。

2. 三叶瓣畸形　表现为三个半月瓣大小不等,部分瓣叶交界融合。多数人主动瓣功能可能终生保持正常,少数患者可出现主动脉瓣狭窄。

(二)老年性主动脉瓣钙化

目前,与年龄相关的退行性主动脉瓣狭窄已成为成人最常见的主动脉瓣狭窄的原因。据估计,约有2%的65岁以上的老年人患有此病;超过85岁者则达4%。退行性病变过程包括增生性炎症、脂类聚集、血管紧张素转换酶激活、巨噬细胞和T淋巴细胞浸润,最后钙化。由于钙质沉积于瓣膜基底而使瓣尖活动受限,瓣叶活动受限,引起主动脉瓣口狭窄。主动脉瓣钙化与冠心病相似,并与冠状动脉钙化相关性极高,高血压、血脂异常、糖尿病及吸烟是其发生的危险因素,他汀类药物可延缓退行性钙化主动脉瓣狭窄的进展。

(三)风湿性心脏病

炎症性病变导致主动脉瓣狭窄的病因主要为风湿热(其他少见病因为结缔组织疾病)。风湿性炎症导致瓣叶交界处融合,瓣叶纤维化、钙化、僵硬和挛缩畸形,引起主动脉瓣狭窄。风湿性主动脉瓣狭窄常伴关闭不全和二尖瓣病变。

【病理生理】

正常成人主动脉瓣口面积3～4cm^2。主动脉瓣口面积减少至正常1/3前,血流动力学改变不明显。当主动脉瓣口面积≤1.0cm^2时,左心室和主动脉之间收缩期的压力阶差明显,致使左心室壁向心性肥厚,左心室游离壁和室间隔厚度增加,其顺应性下降,左心室壁松弛速度减慢,使左心室舒张末压进行性升高;该压力通过二尖瓣传导至左心房,使左心房后负荷增加;长期左心房负荷增加,将导致肺静脉压、肺毛细血管楔压和肺动脉压等相继增加,临床上出现左心衰竭的症状。

另外,主动脉瓣口狭窄导致的左心室收缩压增高,引起左心室肥厚、左心室射血时间延长,使心肌耗氧量增加;主动脉瓣狭窄时常因主动脉根部舒张压降低、左心室舒张末压增高压迫心内膜下血管使冠状动脉灌注减少及脑供血不足。上述机制导致心肌缺血缺氧和心绞痛发作,进一步损害左心功能,并可导致头晕、黑蒙及晕厥等脑缺血症状。

【临床表现】

(一)症状

主动脉瓣狭窄患者,无症状期长,直至瓣口面积≤1.0cm^2时才出现临床症状。心绞痛、晕厥和心力衰竭是典型主动脉瓣狭窄的常见三联征。

1. 呼吸困难　劳力性呼吸困难为晚期患者常见的首发症状,见于95%有症状的患者。随

笔记

病情发展,可出现阵发性夜间呼吸困难、端坐呼吸乃至急性肺水肿。

2. 心绞痛 对于重度主动脉瓣狭窄患者来说,心绞痛是最早出现也是最常见的症状。常由运动诱发,休息及含服硝酸甘油可缓解,反映了心肌需氧和供氧之间的不平衡。产生心绞痛的原因有四点:①左心室壁增厚、心室收缩压升高和射血时间延长,增加心肌耗氧量;②左心室肥厚,导致心肌毛细血管密度相对减少;③舒张期心腔内压力增高,压迫心内膜下冠状动脉,导致心肌灌注不足;④左心室舒张末压升高致舒张期主动脉-左心室压差降低,减少冠状动脉灌注压。

3. 晕厥 见于15% ~30%有症状的患者,部分仅表现为黑矇,可为首发症状。晕厥多与劳累有关,发生于劳力当时,少数在休息时发生。机制可能为:①劳力时,外周血管扩张而心排出量不能相应增加,同时心肌缺血加重,心肌收缩力减弱引起心排出量的进一步减少;②劳力停止后回心血量减少,左心室充盈量及心排出量下降;③休息时晕厥多由于心律失常(如房颤、房室传导阻滞或室颤等)导致心排出量骤减所致。

(二)体征

1. 心界 正常或轻度向左扩大,心尖区可触及收缩期抬举样搏动。收缩压降低、脉压减小、脉搏细弱。在严重的主动脉瓣狭窄患者,同时触诊心尖部和颈动脉可发现颈动脉搏动明显延迟。

2. 心音 第一心音正常。如主动脉瓣严重狭窄或钙化,左心室射血时间明显延长,则主动脉瓣第二心音成分减弱或消失。由于左心室射血时间延长,第二心音中主动脉瓣成分延迟,严重狭窄者可呈逆分裂。肥厚的左心房强有力收缩产生明显的第四心音。如瓣叶活动度正常,可在胸骨右、左缘和心尖区听到主动脉瓣射流音,如瓣叶钙化僵硬则射流音消失。

3. 心脏杂音 典型杂音为:粗糙而响亮的射流性杂音,3/6级以上,呈递增-递减型,向颈部传导,在胸骨右缘1~2肋间听诊最清楚。一般来说,杂音愈响,持续时间愈长,高峰出现愈晚,提示狭窄程度愈重。左心室衰竭或心排出量减少时,杂音消失或减弱。长舒张期之后,如期前收缩后的长代偿间期之后或房颤的长心动周期时,心搏量增加,杂音增强。

【实验室和其他检查】

(一)X线检查

心影一般不大,形状可略有变化,即左心缘下1/3处稍向外膨出;左心房可轻度增大,75% ~85%的患者可呈现升主动脉扩张。在侧位透视下有时可见主动脉瓣膜钙化。

(二)心电图

轻者心电图正常,中度狭窄者可出现QRS波群电压增高伴轻度ST-T改变,严重者可出现左心室肥厚伴劳损和左心房增大的表现。

(三)超声心动图

二维超声心动图可见主动脉瓣瓣叶增厚、回声增强提示瓣膜钙化,瓣叶收缩期开放幅度减小(常小于15mm),开放速度减慢。左心室后壁及室间隔对称性肥厚,左心房可增大,主动脉根部狭窄后扩张等,可发现二叶、三叶主动脉瓣畸形。彩色多普勒超声心动图上可见血流于瓣口下方加速形成五彩镶嵌的射流,连续多普勒可测定心脏及血管内的血流速度。通过测定主动脉瓣口的最大血流速度,可计算最大跨瓣压力阶差及瓣口面积,从而评估其狭窄程度。轻度:射流速度<3m/s,平均压力阶差<25mmHg,瓣口面积>1.5cm^2;中度:射流速度3~4m/s,平均压力阶差25~40mmHg,瓣口面积1.0~1.5cm^2;重度:射流速度>4m/s,平均压力阶差>40mmHg,瓣口面积<1.0cm^2。

【诊断和鉴别诊断】

(一)诊断

笔记

典型主动脉瓣区射流样收缩期杂音,较易诊断主动脉瓣狭窄,确诊有赖于超声心动图。合

并关闭不全和二尖瓣病变者多为风湿性心脏瓣膜病；65 岁以下、单纯主动脉瓣病变者多为先天畸形；超过 65 岁者以退行性老年钙化性病变多见。

（二）鉴别诊断

临床上主动脉瓣狭窄应与下列情况的主动脉瓣区收缩期杂音相鉴别：

1. 梗阻性肥厚型心肌病　收缩期二尖瓣前叶前移，致左心室流出道梗阻，可在胸骨左缘第 4 肋间闻及中或晚期射流性收缩期杂音，不向颈部和锁骨下区传导，有快速上升的重搏脉。超声心动图显示左心室壁不对称肥厚，室间隔明显增厚，与左室后壁之比≥1.3。

2. 其他　先天性主动脉瓣上狭窄、先天性主动脉瓣下狭窄等均可闻及收缩期杂音，如杂音传导至胸骨左下缘或心尖区时，应与二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全或室间隔缺损的全收缩期杂音区别。

上述情况超声心动图可予以鉴别。

【并发症】

（一）心律失常

10% 患者可发生房颤，可导致左心房压升高和心排出量明显减少，临床症状迅速恶化，可致严重低血压、晕厥或肺水肿。主动脉瓣钙化累及传导系统可致房室传导阻滞，左心室肥厚、心内膜下心肌缺血或冠状动脉栓塞可致室性心律失常。

（二）心脏性猝死

无症状者发生猝死少见，多发生于先前有症状者。

（三）充血性心力衰竭

发生左心衰竭后自然病程缩短，若不行手术治疗，50% 的患者于 2 年内死亡。

（四）感染性心内膜炎

不常见。

（五）体循环栓塞

少见，多见于钙化性主动脉瓣狭窄者。

（六）胃肠道出血

部分患者有胃肠道血管发育不良，可合并胃肠道出血。多见于老年的瓣膜钙化患者，出血多为隐匿和慢性。人工瓣膜置换术后出血可停止。

【治疗】

（一）内科治疗

主动脉瓣狭窄时内科主要的治疗是预防感染性心内膜炎。无症状者无需治疗，应定期随访。轻度狭窄者每 2 年复查一次，体力活动不受限制；中度及重度狭窄者应避免剧烈体力活动，每 6～12 个月复查一次。一旦出现症状，即需手术治疗。心力衰竭患者等待手术过程中，可慎用利尿剂以缓解肺充血。出现房颤，应尽早电转复，否则可能导致急性左心衰竭。ACEI 及 β 受体拮抗剂不适用于主动脉瓣狭窄患者。

（二）手术治疗

凡出现临床症状者，均应考虑手术治疗。若不做主动脉瓣置换，3 年死亡率可达 75%。主动脉瓣置换后，存活率接近正常。

1. 人工瓣膜置换术　为治疗成人主动脉瓣狭窄的主要方法，手术主要指征为重度狭窄伴心绞痛、晕厥或心力衰竭症状的患者。无症状患者，若伴有进行性心脏增大和（或）左心室功能进行性减退，活动时血压下降，也应考虑手术。手术死亡率≤5%，远期预后优于二尖瓣疾病和主动脉瓣关闭不全的换瓣患者。

2. 直视下主动脉瓣分离术　适用于儿童和青少年的非钙化性先天性主动脉瓣严重狭窄者，甚至包括无症状者。

笔记

3. 经皮主动脉瓣球囊成形术 经股动脉逆行将球囊导管推送至主动脉瓣,用生理盐水与造影剂各半的混合液体充盈球囊,裂解钙化结节,伸展主动脉瓣环和瓣叶,解除瓣叶和分离融合交界处,减轻狭窄和症状。其优点是无需开胸,创伤小、耗资低,近期疗效与直视下主动脉瓣分离术相仿,但不能降低远期死亡率,且操作死亡率3%,1年死亡率45%。

与经皮球囊二尖瓣成形不同,经皮球囊主动脉瓣成形的临床应用范围局限,它主要的治疗对象为高龄、有心力衰竭等手术高危患者,用于改善左心室功能和症状。其适应证包括:①由于严重主动脉瓣狭窄的心源性休克者;②严重主动脉瓣狭窄需急诊非心脏手术治疗,因有心力衰竭而具极高手术危险者,作为以后人工瓣膜置换的过渡;③严重主动脉瓣狭窄的妊娠妇女;④严重主动脉瓣狭窄,拒绝手术治疗的患者。

4. 经皮主动脉瓣置换术 自2002年首例患者接受经皮主动脉瓣置换术以来,目前全球已有超过1万个患者获益。此手术可以通过两种途径进行:一是经股动脉穿刺途径把人工瓣膜输送到原来瓣膜位置后,扩张以后取代原来的瓣膜行使正常功能;二是经胸部切开一个小的切口,通过心尖直接把人工心脏瓣膜植入,该法手术风险较高且成功率低。目前,经皮主动脉瓣置换术还不是治疗主动脉瓣狭窄的首选方法。在一些不适合外科手术的高危患者中(如极高龄、慢性肺部疾病、肾衰竭、贫血、肿瘤),它的出现无疑是这类患者的福音。

【预后】

无症状者,存活率与正常群体相似,3%~5%的患者可发生猝死。三联征出现提示预后不良,若不行手术治疗,有心绞痛者约50%患者5年内死亡;出现晕厥的患者,约50%患者3年内死亡;出现充血性心力衰竭患者约半数2年内死亡。成功的经皮主动脉瓣置换术能使一年死亡率从50%降到30%。

第四节 主动脉瓣关闭不全

【病因】

主动脉瓣关闭不全(aortic incompetence)主要由主动脉瓣膜本身病变、主动脉根部疾病所致。根据发病情况又分为急性和慢性两种。

(一)急性主动脉瓣关闭不全

病因主要包括:①感染性心内膜炎;②胸部创伤致升主动脉根部、瓣叶支持结构和瓣叶破损或瓣叶脱垂;③主动脉夹层血肿使主动脉瓣环扩大,瓣叶或瓣环被夹层血肿撕裂;④人工瓣膜撕裂等。

(二)慢性主动脉瓣关闭不全

1. 主动脉瓣本身病变 包括:①风湿性心脏病:约2/3主动脉瓣关闭不全由风湿性心脏病所致,多合并主动脉瓣狭窄和二尖瓣病变;②先天性畸形:二叶式主动脉瓣、主动脉瓣穿孔、室间隔缺损伴主动脉瓣脱垂等;③感染性心内膜炎:为单纯主动脉瓣关闭不全的常见病因,是由于瓣膜赘生物致瓣叶破损或穿孔,瓣叶因支持结构受损而脱垂或赘生物介于瓣叶间妨碍其闭合而引起关闭不全,即使感染已控制,瓣叶纤维化和挛缩可继续;④退行性主动脉瓣病变:老年退行性钙化性主动脉瓣狭窄中75%合并关闭不全;⑤主动脉瓣黏液样变性:可致瓣叶舒张期脱垂入左心室。

2. 主动脉根部扩张 引起瓣环扩大,瓣叶舒张期不能对合,为相对关闭不全。包括:①Marfan综合征:遗传性结缔组织病,通常累及骨、关节、眼、心脏和血管,典型者四肢细长,韧带和关节过伸,晶体脱位和升主动脉呈梭形瘤样扩张;②梅毒性主动脉炎:炎症破坏主动脉中层,致主动脉根部扩张,30%发生主动脉瓣关闭不全;③其他病因:高血压性主动脉环扩张、特发性升主动脉扩张、主动脉夹层形成、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎等。

笔记

【病理生理】

(一) 急性

舒张期主动脉血流反流入左心室,使左心室舒张末压迅速升高。收缩期,左心室难以将左心房回血及主动脉反流血充分排空,前向搏出量下降;舒张期,因舒张压迅速上升,致使二尖瓣提前关闭,有助于防止左心房压过度升高,但左心房排空受限,左心房压力增高,引起肺淤血、肺水肿。心率加快虽可代偿左心室前向排出量减少,使左心室收缩压及主动脉收缩压不至发生明显变化,但在急性主动脉瓣关闭不全的患者,血压常明显下降,甚至发生心源性休克。

(二) 慢性

舒张期主动脉内血流大量反流入左心室,使左心室舒张末容量增加。左心室对慢性容量负荷增加代偿反应为左心室肥厚扩张,舒张末压可维持正常,扩张在 Frank-Starling 曲线上升段,可以增强心肌收缩力。另外,由于血液反流,主动脉内压力下降,更有利于维持左心室泵血功能。由于左心室舒张末压不增加,左心房和肺静脉压也保持正常,故可多年不发生肺循环障碍。随病情进展,反流量增多,左心室进一步扩张,左心室舒张末容积和压力显著增加,最终导致心肌收缩力减弱,心搏出量减少,左心室功能降低,最后可发展至左心功能不全。

左心室心肌肥厚使心肌耗氧量增加,同时主动脉反流致舒张压降低使冠状动脉灌流减少,引起心肌缺血,也加速心功能恶化。

【临床表现】

(一) 症状

慢性主动脉瓣关闭不全可在较长时间无症状,轻症者一般可维持 20 年以上。随反流量增大,出现与心搏量增大有关的症状,如心悸、心前区不适、头颈部强烈动脉搏动感等。心力衰竭的症状早期为劳力性呼吸困难,随着病情进展,可出现夜间阵发性呼吸困难和端坐呼吸。可出现胸痛,可能是由于左心室射血时引起升主动脉过分牵张或心脏明显增大所致。心绞痛发作较主动脉瓣狭窄时少见。晕厥罕见,改变体位时可出现头晕或眩晕。

急性主动脉瓣关闭不全轻者可无任何症状,重者可出现突发呼吸困难,不能平卧,全身大汗,频繁咳嗽,咳白色或粉红色泡沫痰,更重者可出现烦躁不安,神志模糊,甚至昏迷。

(二) 体征

1. 慢性

(1) 面色苍白,头随心搏摆动。心尖搏动向左下移位,范围较广,心界向左下扩大。心底部、胸骨柄切迹、颈动脉可触及收缩期震颤。颈动脉搏动明显增强。

(2) 心音:第一心音减弱,为舒张期左心室充盈过度、二尖瓣位置高所致;主动脉瓣区第二心音减弱或消失;心尖区常可闻及第三心音,与舒张早期左心室快速充盈增加有关。

(3) 心脏杂音:主动脉瓣区舒张期杂音,为一高调递减型叹气样杂音,舒张早期出现,坐位前倾位呼气末明显,向心尖区传导。轻度反流者,杂音柔和、高调,仅出现于舒张早期,只有患者取坐位前倾、呼气末才能听到;中重度反流者,杂音为全舒张期,性质较粗糙。当出现乐音性杂音时,常提示瓣叶脱垂、撕裂或穿孔。严重主动脉瓣关闭不全,在主动脉瓣区常有收缩中期杂音,向颈部及胸骨上窝传导,为极大量心搏量通过畸形的主动脉瓣膜所致,并非由器质性主动脉瓣狭窄所致。反流明显者,常在心尖区闻及柔和低调的隆隆样舒张期杂音(Austin-Flint 杂音),其产生机制是:①由于主动脉瓣反流,左心室血容量增多及舒张期压力增高,将二尖瓣前侧叶推起处于较高位置引起相对二尖瓣狭窄所致。②主动脉瓣反流血液与由左心房流入的血液发生冲击、混合,产生涡流,引起杂音。

(4) 周围血管征:动脉收缩压增高,舒张压降低,脉压增宽,可出现周围血管征,如点头征(De Musset 征)、水冲脉(water-hammer)、股动脉枪击音(Traube 征)和毛细血管搏动征,听诊器压迫股动脉可闻及双期杂音(Duroziez 双重音)。

笔记

2. 急性 重者可出现面色灰暗，唇甲发绀，脉搏细数，血压下降等休克表现。二尖瓣提前关闭致使第一心音减弱或消失；肺动脉高压时可闻及肺动脉瓣区第二心音亢进，常可闻及病理性第三心音和第四心音。由于左心室舒张压急剧增高，主动脉和左心室压力阶差急剧下降，因而舒张期杂音柔和、短促、低音调。周围血管征不明显。心尖搏动多正常。听诊肺部可闻及哮鸣音，或在肺底闻及细小水泡音，严重者满肺均有水泡音。

【实验室和其他检查】

（一）X线检查

慢性主动脉瓣关闭不全者左心室明显增大，升主动脉结扩张，呈“主动脉型”心脏，即靴形心。急性者心脏大小多正常或左心房稍增大，常有肺淤血和肺水肿表现。

（二）心电图

慢性者常见左心室肥厚劳损伴电轴左偏。如有心肌损害，可出现心室内传导阻滞，房性和室性心律失常。急性者常见窦性心动过速和非特异性ST-T改变。

（三）超声心动图

M型超声显示舒张期二尖瓣前叶快速高频的振动，二维超声可显示主动脉瓣关闭时不能合拢。多普勒超声显示主动脉瓣下方（左心室流出道）探及全舒张期反流，为诊断主动脉瓣反流高度敏感及准确的方法，与心血管造影术有高度相关性，可定量判断其严重程度。轻度：射流宽度<左心室流出道的25%，每次搏动的反流量<30ml，反流分数<30%；中度：射流宽度为左心室流出道的25%～65%，每次搏动的反流量30～59ml，反流分数为30%～49%；重度：射流宽度>左心室流出道的65%，每次搏动的反流量>60ml，反流分数>50%。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

有典型主动脉瓣关闭不全的舒张期杂音伴周围血管征，可诊断为主动脉瓣关闭不全，超声心动图可明确诊断。慢性者合并主动脉瓣狭窄或二尖瓣病变，支持风湿性心脏病诊断。

（二）鉴别诊断

主动脉瓣关闭不全杂音于胸骨左缘明显时，应与Graham-Steel杂音鉴别。Austin-Flint杂音应与二尖瓣狭窄的心尖区舒张中晚期杂音鉴别。前者常紧随第三心音后，第一心音减弱；后者紧随开瓣音后，第一心音常亢进。

【并发症】

感染性心内膜炎较常见，常加速心力衰竭发生；充血性心力衰竭，慢性者常于晚期出现，急性者出现较早；室性心律失常常见，但心脏性猝死少见。

【治疗】

（一）慢性

1. 内科治疗 无症状且左心室功能正常者不需要内科治疗，但需随访；轻中度主动脉瓣关闭不全，每1～2年随访一次；重度者，每半年随访一次。随访内容包括临床症状，超声检查左心室大小和左心室射血分数。预防感染性心内膜炎，预防风湿活动，左心室功能有减低的患者应限制重体力活动，左心室扩大但收缩功能正常者，可应用血管扩张剂（如肼屈嗪、尼群地平、ACEI等），可延迟或减少主动脉瓣手术的需要。

2. 手术治疗 慢性主动脉瓣关闭不全患者，若无症状，且左心室功能正常，可不需手术，但要定期随访。手术应在不可逆的左心室功能不全发生之前进行，若出现下列情况的严重主动脉瓣关闭不全应手术治疗：①有症状和左心室功能不全者；②无症状伴左心室功能不全者，经系列无创检查显示持续或进行性左心室收缩末容量增加或静息射血分数降低者应手术；③若症状明显，即使左心室功能正常者。手术的禁忌证为LVEF≤15%～20%，LVEDD≥80mm或LVEDVI≥300ml/m^2。原发性主动脉瓣关闭不全，主要采用主动脉瓣置换术；继发性主动脉瓣关闭不全，可

笔记

采用主动脉瓣成形术；部分病例（如创伤、感染性心内膜炎所致瓣叶穿孔）可行瓣膜修复术。

（二）急性

急性主动脉瓣关闭不全的危险性比慢性主动脉瓣关闭不全高得多，因此应及早考虑外科治疗。内科治疗一般为术前准备过渡措施，包括吸氧、镇静、静脉应用多巴胺或多巴酚丁胺，或硝普钠、呋塞米等。治疗应尽量在Swan-Ganz导管床旁血流动力学监测下进行，主要目的是降低肺静脉压、增加心排出量、稳定血流动力学。人工瓣膜置换术或主动脉瓣修复术为治疗急性主动脉瓣关闭不全的根本措施。

【预后】

急性重度主动脉瓣关闭不全如不及时手术治疗，常死于左心室衰竭。慢性者无症状期长，一旦症状出现，病情便迅速恶化，心绞痛者5年内死亡50%，严重左心衰竭者2年内死亡50%。重度者经确诊后内科治疗5年存活率为75%，10年存活率50%。术后存活者大部分有明显临床改善，心脏大小和左心室重量减少，左心室功能有所恢复，但恢复程度和术后远期存活率低于主动脉瓣狭窄者。

第五节　多瓣膜病

多瓣膜病（multivalvular heart disease）又称联合瓣膜病，是指两个或两个以上瓣膜病变同时存在。

【病因】

引起多瓣膜病的病因，多数为单一病因，少数为多种病因引起。

1. **一种疾病同时损害几个瓣膜**　最常见为风湿性心脏病，近一半患者有多瓣膜损害。其次为老年退行性改变、黏液样变性，可同时累及二尖瓣和三尖瓣，两者可同时发生脱垂。感染性心内膜炎也可累及多瓣膜。

2. **一个瓣膜病变致血流动力学异常引起邻近瓣膜相对性狭窄或关闭不全**　如主动脉瓣膜关闭不全使左心室容量负荷过度而扩大，产生相对性二尖瓣关闭不全。

3. **不同疾病分别导致不同瓣膜损害**　如先天性肺动脉瓣狭窄伴风湿性二尖瓣病变。

【病理生理和临床表现】

取决于受损瓣膜的组合形式和各瓣膜受损的相对严重程度。虽然某一瓣膜的损害可能减轻或抵消另一瓣膜病变的血流动力学变化，从而减轻临床症状，但总的来说，多瓣膜病变在病理生理上往往可使病情加重，对心功能造成综合性不良影响。常见的多瓣膜病有以下几种：

1. **二尖瓣狭窄伴主动脉瓣关闭不全**　常见于风湿性心脏病，二尖瓣狭窄可使左心室扩张延缓，周围血管征不明显，听诊二尖瓣舒张期杂音可减弱，甚至消失。

2. **二尖瓣狭窄伴主动脉瓣狭窄**　若二尖瓣狭窄重于主动脉瓣狭窄，后者的一些表现常被掩盖，左心室充盈受限和左心室收缩压降低，延缓左心室肥厚和减少心肌耗氧，故心绞痛不明显；由于心排血量明显减少，跨主动脉瓣压差降低，可能导致低估主动脉瓣狭窄的严重程度。

3. **主动脉瓣狭窄伴二尖瓣关闭不全**　为危险的多瓣膜病，相对较少见。前者加重二尖瓣反流，后者减少了主动脉瓣狭窄维持左心室每搏容量必需的前负荷，致使肺淤血早期发生，短期内产生左心衰竭。

4. **二尖瓣关闭不全伴主动脉瓣关闭不全**　左心室承受双重容量过度负荷，使左心室舒张期压力明显上升，可进一步加重二尖瓣反流，较早发生左心室衰竭。

5. **二尖瓣狭窄伴三尖瓣和（或）肺动脉瓣关闭不全**　常见于晚期风湿性心脏病二尖瓣狭窄患者。

笔记

【诊断及治疗】

诊断多瓣膜病必须仔细，超声心动图对诊断及评价心功能具有重要价值。多瓣膜病内科治疗同单瓣膜损害者，手术治疗为主要措施。多瓣膜人工瓣膜置换术死亡危险性高，预后不良。双瓣膜置换手术风险较单瓣膜置换术风险高70%左右，应仔细分析各瓣膜病治疗的利弊，并行超声心动图检查以确定诊断及治疗方法。若通过上述方法检查，仍有疑问，则应注意术中仔细探查，如进行二尖瓣手术者，应检查有无主动脉瓣狭窄，若漏治后者，则大大增加围术期死亡率；同理，在二尖瓣手术同时，也应同时探查三尖瓣。

（雷　寒）

笔记

第九章　心包疾病

心包为双层囊袋结构。脏层心包为浆膜，与纤维壁层之间形成的心包腔内有15～50ml浆膜液起润滑作用。心包对心脏解剖位置起固定作用、能防止由于心脏收缩对周围血管的冲击。心包也能防止由于运动和血容量增加而导致的心腔迅速扩张。心包对肺部和胸腔感染的扩散起到阻止作用，但心包先天缺如或手术切除通常并不会产生临床严重后果。

心包疾病是由感染、肿瘤、代谢性疾病、尿毒症、自身免疫病、外伤等引起的心包病理性改变。临床上可按病程分为急性、亚急性及慢性，按病因分为感染性、非感染性、过敏性或免疫性（表3-9-1）。

表3-9-1　心包炎的分类

病程分类	
急性	病程<6周，包括：①纤维素性；②渗出性（浆液性或血性）
亚急性	6周～6个月，包括：①渗出性-缩窄性；②缩窄性
慢性	>6个月，包括：①缩窄性；②渗出性；③粘连性（非缩窄性）
病因分类	
感染性	病毒、化脓性、结核性、真菌性、其他
非感染性	急性心肌梗死、尿毒症、肿瘤、黏液腺瘤、胆固醇、乳糜性、外伤、主动脉夹层、放射性、急性特发性、结节病等
过敏性或免疫性	风湿性、血管炎性、药物、心肌心包损伤后（包括手术）

第一节　急性心包炎

急性心包炎（acute pericarditis）为心包脏层和壁层的急性炎症性疾病。可以单独存在，也可以是某种全身疾病累及心包的表现。

【病因】

最常见病因为病毒感染。其他包括细菌、自身免疫病、肿瘤侵犯心包、尿毒症、急性心肌梗死后心包炎、主动脉夹层、胸壁外伤及心脏手术后。有些患者经检查仍无法明确病因，称为特发性急性心包炎或急性非特异性心包炎。约1/4患者可复发，少数甚至反复发作。

【临床表现】

病毒感染者多于感染症状出现10～12天后有胸痛等症状，部分患者可伴有肺炎和胸膜炎临床表现。

（一）症状

胸骨后、心前区疼痛为急性心包炎的特征，常见于炎症变化的纤维蛋白渗出期。疼痛可放射到颈部、左肩、左臂，也可达上腹部，疼痛性质尖锐，与呼吸运动相关，常因咳嗽、深呼吸、变换体位或吞咽而加重。部分患者可因心脏压塞出现呼吸困难、水肿等症状。感染性心包炎可伴发热。

（二）体征

急性心包炎最具诊断价值的体征为心包摩擦音，呈抓刮样粗糙的高频音。多位于心前区，

笔记

以胸骨左缘第3、4肋间最为明显。典型的摩擦音可听到与心房收缩、心室收缩和心室舒张相一致的三个成分,称为三相摩擦音。身体前倾坐位、深吸气或将听诊器胸件加压后可能听到摩擦音增强。心包摩擦音可持续数小时、数天甚至数周。当积液增多将二层心包分开时,摩擦音即消失。

【辅助检查】

（一）血清学检查

取决于原发病,如感染性心包炎常有白细胞计数及中性粒细胞增加、红细胞沉降率增快等炎症反应,自身免疫病可有免疫指标阳性,尿毒症患者可见肌酐明显升高等。

（二）胸部X线检查

可无异常发现,如心包积液较多,则可见心影增大,通常成人液体量少于250ml、儿童少于150ml时,X线难以检出其积液。

（三）心电图

主要表现为:①除aVR和V_1导联以外的所有常规导联可能出现ST段呈弓背向下型抬高,aVR及V_1导联ST段压低,这些改变可于数小时至数日后恢复。②一至数日后,随着ST段回到基线,逐渐出现T波低平及倒置,此改变可于数周至数月后恢复正常,也可长期存在。③常有窦性心动过速。积液量较大的情况可以出现QRS电交替。

（四）超声心动图

超声心动图可确诊有无心包积液,判断积液量,协助判断临床血流动力学改变是否由心脏压塞所致。超声引导下行心包穿刺引流可以增加操作的成功率和安全性。

（五）心脏磁共振显像(CMR)

CMR能清晰显示心包积液容量和分布情况,帮助分辨积液的性质,可测量心包厚度。延迟增强扫描可见心包强化,对诊断心包炎较敏感。对于急性心肌炎、心包炎,还有助于判断心肌受累情况。

（六）心包穿刺

心包穿刺的主要指征是心脏压塞,对积液性质和病因诊断也有帮助,可以对心包积液进行常规、生化、病原学(细菌、真菌等)、细胞学相关检查。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

诊断根据急性起病、典型胸痛、心包摩擦音、特征性的心电图表现。超声心动图检查可以确诊并判断积液量。结合相关病史、全身表现及相应的辅助检查有助于对病因作出诊断。

（二）鉴别诊断

诊断急性心包炎应注意与其他可引起急性胸痛的某些疾病相鉴别。胸痛伴心电图ST段抬高的需要与急性心肌梗死鉴别,后者抬高的ST段弓背向上,ST-T改变的演进在数小时内发生,改变导联与梗死血管相对应,范围通常不如心包炎时广泛。有高血压史的胸痛患者需要除外夹层动脉瘤破裂,后者疼痛为撕裂样,程度较剧烈,多位于胸骨后或背部,可向下肢放射,破口入心包腔可出现急性心包炎的心电图改变,超声心动图有助于诊断,增强CT有助于揭示破口所在。肺栓塞可以出现胸痛、胸闷、甚至晕厥等表现,心电图典型表现为$S_{I}Q_{III}T_{III}$,也可见ST-T改变,D-二聚体通常升高,确诊需增强肺动脉CTA。

【治疗】

包括病因治疗、解除心脏压塞及对症支持治疗。

患者宜卧床休息,直至胸痛消失和发热消退。疼痛时给予非甾体类抗炎药如阿司匹林(2~4g/d),效果不佳可给布洛芬(400~600mg,一日3次)或消炎痛(25~50mg,一日3次)或秋水仙碱(0.6mg,一日2次)。必要时可使用吗啡类药物。

笔记

对其他药物治疗积液吸收效果不佳的患者，可给予糖皮质激素治疗（泼尼松40～80mg/d）。心包渗液多引起急性心脏压塞时需立即行心包穿刺放液。顽固性复发性心包炎病程超过2年、激素无法控制的患者，或伴严重胸痛的患者可考虑外科心包切除术治疗。

第二节　心包积液及心脏压塞

心包疾患或其他病因累及心包可以造成心包渗出和心包积液（pericardial effusion），当积液迅速或积液量达到一定程度时，可造成心脏输出量和回心血量明显下降而产生临床症状，即心脏压塞（cardiac tamponade）。

【病因】

各种病因的心包炎均可能伴有心包积液。最常见的3个原因是肿瘤、特发性心包炎和肾衰竭。严重的体循环淤血也可产生漏出性心包积液；穿刺伤、心室破裂等可造成血性心包积液。迅速或大量心包积液可引起心脏压塞。

【病理生理】

正常时心包腔平均压力接近于零或低于大气压，吸气时呈轻度负压，呼气时近于正压。心包内少量积液一般不影响血流动力学。但如果液体迅速增多即使仅达200ml，也因为心包无法迅速伸展而使心包内压力急剧上升，即可引起心脏受压，导致心室舒张期充盈受阻，周围静脉压升高，最终使心排血量显著降低，血压下降，产生急性心脏压塞的临床表现。而慢性心包积液则由于心包逐渐伸展适应，积液量可达2000ml。

【临床表现】

心脏压塞的临床特征为Beck三联征：低血压、心音低弱、颈静脉怒胀。

（一）症状

呼吸困难是心包积液时最突出的症状，可能与支气管、肺、大血管受压引起肺淤血有关。呼吸困难严重时，患者可呈端坐呼吸，身体前倾、呼吸浅速、面色苍白，可有发绀。也可因压迫气管、食管而产生干咳、声音嘶哑及吞咽困难。还可出现上腹部疼痛、肝大、全身水肿、胸腔积液或腹腔积液，重症患者可出现休克。

（二）体征

心尖搏动减弱，位于心浊音界左缘的内侧或不能扪及；心脏叩诊浊音界向两侧增大，皆为绝对浊音区；心音低而遥远。积液量大时可于左肩胛骨下出现叩浊音，听诊闻及支气管呼吸音，称心包积液征（Ewart征），此乃肺组织受压所致。少数病例可于胸骨左缘第3、4肋间闻及心包叩击音（见缩窄性心包炎）。大量心包积液可使收缩压降低，而舒张压变化不大，故脉压变小。依心脏压塞程度，脉搏可减弱或出现奇脉。大量心包积液影响静脉回流，出现体循环淤血表现，如颈静脉怒张、肝大、肝颈静脉回流征、腹腔积液及下肢水肿等。

（三）心脏压塞

短期内出现大量心包积液可引起急性心脏压塞，表现为窦性心动过速、血压下降、脉压变小和静脉压明显升高。如果心排血量显著下降，可造成急性循环衰竭和休克。如果液体积聚较慢，则出现亚急性或慢性心脏压塞，产生体循环静脉淤血征象，表现为颈静脉怒张，Kussmaul征，即吸气时颈静脉充盈更明显。还可出现奇脉，表现为桡动脉搏动呈吸气性显著减弱或消失、呼气时恢复。奇脉也可通过血压测量来诊断，即吸气时动脉收缩压较吸气前下降10mmHg或更多。

【辅助检查】

（一）X线检查

笔记

可见心影向两侧增大呈烧瓶状，心脏搏动减弱或消失。特别是肺野清晰而心影显著增大常

是心包积液的有力证据，有助于鉴别心力衰竭。

（二）心电图

心包积液时可见肢体导联 QRS 低电压，大量渗液时可见 P 波、QRS 波、T 波电交替，常伴窦性心动过速。

（三）超声心动图

对诊断心包积液简单易行，迅速可靠（图 3-9-1）。心脏压塞时的特征为：舒张末期右心房塌陷及舒张早期右心室游离壁塌陷。此外，还可观察到吸气时右心室内径增大，左心室内径减少，室间隔左移等。超声心动图可用于引导心包穿刺引流。



图 3-9-1 大量心包积液

（四）心包穿刺

主要目的为迅速缓解心脏压塞，同时可以对心包积液进行相关检查，以明确病因。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

对于呼吸困难的患者，如查体发现颈静脉怒张、奇脉、心浊音界扩大、心音遥远等典型体征，应考虑此诊断，超声心动图见心包积液可确诊。心包积液病因诊断可根据临床表现、实验室检查、心包穿刺液检查以及是否存在其他疾病进一步明确。

（二）鉴别诊断

主要鉴别引起呼吸困难的临床情况，尤其是与心力衰竭鉴别。根据心脏原有的基础疾病如冠心病、高血压、瓣膜病、先天性心脏病或心肌病等病史，查体闻及肺部湿啰音，并根据心音、心脏杂音和有无心包摩擦音进行判断，心脏超声有助于明确。

【治疗】

心包穿刺引流是解除心脏压塞最简单有效的手段，对所有血流动力学不稳定的急性心脏压塞，均应紧急行心包穿刺或外科心包开窗引流，解除心脏压塞。对伴休克患者，需扩容治疗，可增加右心房及左心室舒张末期压力。对于血流动力学稳定的心包积液患者，应设法明确病因，针对原发病进行治疗同时应注意血流动力学情况，必要时心包减压并将引流液送实验室检查。

第三节 缩窄性心包炎

缩窄性心包炎（constrictive pericarditis）是指心脏被致密增厚的纤维化或钙化心包所包围，使心室舒张期充盈受限而产生一系列循环障碍的疾病，多为慢性。

笔记

【病因】

我国缩窄性心包炎的病因以结核性为最常见,其次为急性非特异性心包炎、化脓性或由创伤性心包炎后演变而来。近年来放射性心包炎和心脏手术后引起者逐渐增多。其他少见的病因包括自身免疫性疾病、恶性肿瘤、尿毒症、药物等。

【病理生理】

心包缩窄使心室舒张期扩张受阻,充盈减少,心搏量下降,为维持心排血量,心率必然代偿性增快。由于回流受阻,可出现静脉压升高、颈静脉怒张、肝大、腹腔积液、下肢水肿等。由于吸气时周围静脉回流增多,而已缩窄的心包使心室无法适应性扩张,致使吸气时颈静脉压进一步升高,静脉扩张更明显,称 Kussmaul 征。

【临床表现】

(一) 症状

患者常有急性心包炎、复发性心包炎或心包积液等病史。主要症状与心输出量下降和体循环淤血有关,表现为劳力性呼吸困难、活动耐量下降、疲乏等以及肝大、腹腔积液、胸腔积液和周围水肿等。

(二) 体征

心尖搏动减弱或消失,多数患者收缩期心尖呈负性波动,心浊音界可不增大或稍增大,心音轻而遥远,通常无杂音,可闻及心包叩击音;后者系额外心音,发生在第二心音后,呈拍击样,因舒张期血流突然涌入舒张受限的心室引起心室壁振动所致。心率常较快,心律可为窦性,也可为房性、室性或有期前收缩。可有 Kussmaul 征。

可见颈静脉怒张、肝大、腹腔积液、下肢水肿。缩窄性心包炎的腹腔积液常较下肢水肿出现得早且程度重,此与一般的心力衰竭患者不同,产生的机制不明确。

【辅助检查】

(一) X 线检查

可见心影偏小、正常或轻度增大,左右心缘变直,主动脉弓小或难以辨认,上腔静脉常扩张,多数患者可见心包钙化。

(二) 心电图

可见 QRS 低电压、T 波低平或倒置。有时可见房颤等心律失常,尤其在病程长和高龄患者中。

(三) 超声心动图

超声心动图诊断缩窄性心包炎的敏感性较低。典型的超声表现为心包增厚(图 3-9-2),室壁活动减弱,室间隔的异常运动,即室间隔抖动征(图 3-9-3),下腔静脉增宽且不随呼吸变化。

(四) CT 和 CMR

CT 和 CMR 对慢性缩窄性心包炎的诊断价值优于超声心动图,前者可用于定位积液,定量心包增厚程度和部位,了解是否存在心包肿瘤。

(五) 右心导管检查

特征性表现为肺毛细血管压力、肺动脉舒张压力、右心室舒张末期压力、右心房压力和腔静脉压均显著升高且趋于同一水平;右心房压力曲线呈 M 或 W 波形,右心室收缩压轻度升高,呈舒张早期下陷及高原形曲线。

【诊断与鉴别诊断】

典型缩窄性心包炎多可根据典型的临床表现及实验室检查诊断。主要应与限制型心肌病相鉴别,具体见限制型心肌病一节。此外,还应与心力衰竭相鉴别,心力衰竭常有心界扩大、双下肺湿啰音等体征,胸部 X 线可见心影增大、肺淤血,超声心动图可帮助明确诊断。当本病以腹腔积液为主要表现时,应注意与肝硬化、结核性腹膜炎等相鉴别。

笔记



图 3-9-2 缩窄性心包炎心包明显增厚

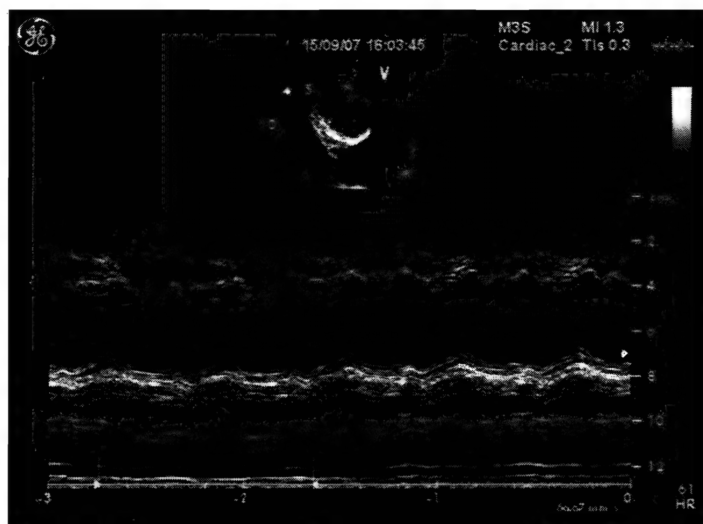


图 3-9-3 M 型超声显示缩窄性心包炎室间隔异常运动

【治疗】

缩窄性心包炎为进展性疾病，大多数患者会发展为慢性缩窄性心包炎，此时心包切除术是唯一有效的治疗方法。应早期施行心包切除术，以避免出现心源性恶病质、严重肝功能不全、心肌萎缩等并发症。通常在心包感染控制后即应手术，对于结核患者应在术后继续抗结核治疗一年。

（方 全）

笔记

第十章　感染性心内膜炎

感染性心内膜炎（infective endocarditis，IE）为心脏内膜表面的微生物感染，伴赘生物形成。赘生物为大小不等、形状不一的血小板和纤维素团块，内含大量微生物和少量炎症细胞。瓣膜为最常受累部位，也可发生在间隔缺损部位、腱索或心壁内膜。而动静脉瘘、动脉瘘（如动脉导管未闭）或主动脉缩窄处的感染虽属动脉内膜炎，但临床与病理均类似于感染性心内膜炎。

根据病程，IE 可分为急性和亚急性，急性 IE 特征：①中毒症状明显；②病程进展迅速，数天至数周引起瓣膜破坏；③感染迁移多见；④病原体主要为金黄色葡萄球菌。亚急性 IE 特征：①中毒症状轻；②病程数周至数月；③感染迁移少见；④病原体以草绿色链球菌多见，其次为肠球菌。根据获得途径，可分为卫生保健相关性、社区获得性和静脉毒品滥用。根据瓣膜材质又可分为自体瓣膜心内膜炎（native valve endocarditis）和人工瓣膜心内膜炎（prosthetic valve endocarditis）。

第一节　自体瓣膜心内膜炎

【病因】

链球菌和葡萄球菌是引起 IE 的主要病原微生物。急性者主要由金黄色葡萄球菌引起，少数由肺炎球菌、淋球菌、A 族链球菌和流感杆菌等所致。亚急性者，草绿色链球菌最常见，其次为 D 族链球菌（牛链球菌和肠球菌）、表皮葡萄球菌，其他细菌较少见。真菌、立克次体和衣原体为自体瓣膜心内膜炎的少见致病微生物。

【发病机制】

（一）亚急性

至少占据 2/3 的病例，发病与以下因素有关。

1. **血流动力学因素**　亚急性者多发生于器质性心脏病，首先为心脏瓣膜病，尤其是二尖瓣和主动脉瓣；其次为先天性心血管病，如室间隔缺损、动脉导管未闭、法洛四联症和主动脉缩窄。赘生物常位于血流从高压腔经病变瓣口或先天缺损至低压腔产生高速射流和湍流的下游，如二尖瓣的瓣叶心房面、主动脉瓣的瓣叶心室面和室间隔缺损的右心室侧，可能与处于湍流下方部位的内膜灌注压力下降，利于微生物沉积和生长有关。另外高速射流冲击心脏或大血管内膜处可致局部损伤，并易于感染，如二尖瓣反流面对的左心房壁、主动脉反流面对的二尖瓣前叶有关腱索和乳头肌，未闭动脉导管射流面对的肺动脉壁。本病在压差小的部位，如房间隔缺损和大室间隔缺损或血流缓慢时，如房颤和心力衰竭时少见，瓣膜狭窄较关闭不全少见。

2. **非细菌性血栓性心内膜炎**　实验研究证实 IE 常源于非细菌性血栓性心内膜炎（non-bacterial thrombotic endocarditis），当内皮受损时，血小板可聚集形成血小板微血栓和纤维蛋白沉着，成为结节样无菌性赘生物，成为细菌定居瓣膜表面的重要因素。无菌性赘生物偶见于正常瓣膜，但最常见于湍流区、瘢痕处（如感染性心内膜炎后）和心外因素所致的内膜受损区。

3. **短暂性菌血症**　各种感染或细菌寄居的皮肤黏膜的创伤（如手术、器械操作等）常导致暂时性菌血症；口腔组织创伤常致草绿色链球菌菌血症；消化道和泌尿生殖道创伤和感染常引起肠球菌和革兰阴性杆菌菌血症；葡萄球菌菌血症见于皮肤和远离心脏部位的感染。循环中的细菌如定居在无菌性赘生物上，感染性心内膜炎即可发生。

4. **细菌感染无菌性赘生物**　取决于发生菌血症之频度和循环中细菌的数量和细菌黏附于

笔记

无菌性赘生物的能力。草绿色链球菌从口腔进入血流的机会频繁，黏附性强，因而成为亚急性感染性心内膜炎的最常见致病菌；而大肠埃希杆菌的黏附性差，虽然其菌血症常见，但极少致心内膜炎。

细菌定居后，迅速繁殖，促使血小板进一步聚集和纤维蛋白沉积，感染性赘生物增大。厚的纤维蛋白层覆盖在赘生物外，阻止吞噬细胞进入，为其内细菌生存繁殖提供良好的庇护。

（二）急性

发病机制尚不清楚，主要累及正常心瓣膜。病原菌来自皮肤、肌肉、骨骼或肺等部位的活动性感染灶，循环中细菌量大，细菌毒力强，具有高度侵袭性和黏附于内膜的能力。主动脉瓣常受累。

【病理】

（一）心内感染和局部扩散

1. 赘生物呈小疣状结节或菜花状、息肉样，小可不足1mm，大可阻塞瓣口。赘生物导致瓣叶破损、穿孔或腱索断裂，引起瓣膜关闭不全。

2. 感染的局部扩散产生瓣环或心肌脓肿、传导组织破坏、乳头肌断裂或室间隔穿孔和化脓性心包炎。

（二）赘生物碎片脱落致栓塞

1. 动脉栓塞导致组织器官梗死，偶可形成脓肿；

2. 脓毒性栓子栓塞动脉血管壁的滋养血管引起动脉管壁坏死，或栓塞动脉管腔，细菌直接破坏动脉壁。

上述两种情况均可形成细菌性动脉瘤。

（三）血源性播散

菌血症持续存在，在心外的机体其他部位播种化脓性病灶，形成迁移性脓肿。

（四）免疫系统激活

持续性菌血症刺激细胞和体液介导的免疫系统，引起：①脾大；②肾小球肾炎（循环中免疫复合物沉积于肾小球基底膜）；③关节炎、心包炎和微血管炎（可引起皮肤、黏膜体征和心肌炎）。

【临床表现】

从短暂性菌血症的发生至症状出现之间的时间间隔长短不一，多在2周以内，但不少患者无明确的细菌进入途径可寻。

（一）发热

发热是感染性心内膜炎最常见的症状，除有些老年或心、肾衰竭重症患者外，几乎均有发热。亚急性者起病隐匿，可有全身不适、乏力、食欲不振和体重减轻等非特异性症状。可有弛张性低热，一般<39℃，午后和晚上高。头痛、背痛和肌肉关节痛常见。急性者呈暴发性败血症过程，有高热寒战。突发心力衰竭者较为常见。

（二）心脏杂音

80%～85%的患者可闻心脏杂音，可由基础心脏病和（或）心内膜炎导致瓣膜损害所致。急性者要比亚急性者更易出现杂音强度和性质的变化，或出现新的杂音。瓣膜损害所致的新的或增强的杂音主要为关闭不全的杂音，尤以主动脉瓣关闭不全多见。

（三）周围体征

多为非特异性，近年已不多见，包括：①瘀点，可出现于任何部位，以锁骨以上皮肤、口腔黏膜和睑结膜常见，病程长者较多见；②指和趾甲下线状出血；③Roth斑，为视网膜的卵圆形出血斑，其中心呈白色，多见于亚急性感染；④Osler结节，为指和趾垫出现的豌豆大的红或紫色痛性结节，较常见于亚急性者；⑤Janeway损害，为手掌和足底处直径1～4mm无痛性出血红斑，主要见于急性患者。引起这些周围体征的原因可能是微血管炎或微栓塞。

笔记

（四）动脉栓塞

赘生物引起动脉栓塞占20%～40%，尸检检出的亚临床型栓塞更多。栓塞可发生在机体的任何部位，脑、心脏、脾、肾、肠系膜和四肢为临床所见的体循环动脉栓塞部位。脑栓塞的发生率为15%～20%，在有左向右分流的先天性心血管病或右心内膜炎时，肺循环栓塞常见。如三尖瓣赘生物脱落引起肺栓塞，可突然出现咳嗽、呼吸困难、咯血或胸痛。肺梗死可发展为肺坏死、空洞，甚至脓气胸。

（五）感染的非特异性症状

1. 脾大　占15%～50%，病程>6周的患者，急性者少见。

2. 贫血　较为常见，尤其多见于亚急性者，有苍白无力和多汗。多为轻、中度贫血，晚期患者有重度贫血。

【并发症】

（一）心脏

1. 心力衰竭　为最常见的并发症，主要由瓣膜关闭不全所致，主动脉瓣受损者最常发生（75%），其次为二尖瓣（50%）和三尖瓣（19%）；瓣膜穿孔或腱索断裂导致急性瓣膜关闭不全时可诱发急性左心衰竭。

2. 心肌脓肿　常见于急性患者，可发生于心脏任何部位，以瓣周组织特别是在主动脉瓣环多见，可致房室和室内传导阻滞，心肌脓肿偶可穿破导致化脓性心包炎。

3. 急性心肌梗死　大多由冠状动脉栓塞引起，以主动脉瓣感染时多见，少见原因为冠状动脉细菌性动脉瘤。

4. 化脓性心包炎　不多见，主要发生于急性患者。

5. 心肌炎

（二）细菌性动脉瘤

约占3%～5%，多见于亚急性者。受累动脉依次为近端主动脉（包括主动脉窦）、脑、内脏和四肢，一般见于病程晚期，多无症状，为可扪及的搏动性肿块，发生于周围血管时易诊断；如发生在脑、肠系膜动脉或其他深部组织的动脉时，往往直至动脉瘤破裂出血时方可确诊。

（三）迁移性脓肿

多见于急性患者，亚急性者少见，多发生于肝、脾、骨髓和神经系统。

（四）神经系统

约1/3患者有神经系统受累的表现：①脑栓塞占其中1/2，大脑中动脉及其分支最常受累；②脑细菌性动脉瘤，除非破裂出血，多无症状；③脑出血，由脑栓塞或细菌性动脉瘤破裂所致；④中毒性脑病，可有脑膜刺激征；⑤脑脓肿；⑥化脓性脑膜炎，不常见。后三种情况主要见于急性患者，尤其是金黄色葡萄球菌性心内膜炎。

（五）肾脏

大多数患者有肾损害，包括：①肾动脉栓塞和肾梗死，多见于急性患者；②免疫复合物所致局灶性和弥漫性肾小球肾炎（后者可致肾衰竭），常见于亚急性患者；③肾脓肿不多见。

【实验室和其他检查】

（一）常规检验

1. 尿液　常有显微镜下血尿和轻度蛋白尿。肉眼血尿提示肾梗死。红细胞管型和大量蛋白尿提示弥漫性肾小球性肾炎。

2. 血液　亚急性者正常色素型正常细胞性贫血常见，白细胞计数正常或轻度升高，分类计数轻度核左移。急性者常有血白细胞计数增高和明显核左移。红细胞沉降率几乎均升高。

（二）免疫学检查

25%的患者有高丙种球蛋白血症。80%的患者出现循环中免疫复合物。病程6周以上的亚

笔记

急性患者中50%类风湿因子阳性。血清补体降低见于弥漫性肾小球肾炎。上述异常在感染治愈后消失。

（三）血培养

是诊断菌血症和感染性心内膜炎的最重要方法。在近期未接受过抗生素治疗的患者血培养阳性率可高达95%以上，其中90%以上患者的阳性结果获自入院后第一日采取的标本。对于未经治疗的亚急性患者，应在第一日间隔1小时采血1次，共3次。如次日未见细菌生长，重复采血3次后，开始抗生素治疗。已用过抗生素者，停药2～7天后采血。急性患者应在入院后3小时内，每隔1小时1次共取3个血标本后开始治疗。本病的菌血症为持续性，无需在体温升高时采血。每次取静脉血10～20ml作需氧和厌氧培养，至少应培养3周，并周期性作革兰染色涂片和次代培养。必要时培养基需补充特殊营养或采用特殊培养技术。血培养阴性率为2.5%～64%。念珠菌（约1/2病例）、曲霉菌、组织胞质菌、Q热柯克斯体、鹦鹉热衣原体等致病时，血培养阴性。2周内用过抗生素或采血、培养技术不当，常降低血培养的阳性率。

（四）X线检查

肺部多处小片状浸润阴影提示脓毒性肺栓塞所致肺炎。左心衰竭时有肺淤血或肺水肿征。主动脉细菌性动脉瘤可致主动脉增宽。细菌性动脉瘤有时需经血管造影诊断。CT扫描有助于脑梗死、脓肿和出血的诊断。

（五）心电图

偶可见急性心肌梗死或房室、室内传导阻滞，后者提示主动脉瓣环或室间隔脓肿。

（六）超声心动图

如超声心动图发现赘生物、瓣周并发症等支持心内膜炎的证据，可帮助明确IE诊断。经胸超声心动图（TTE）可检出50%～75%的赘生物（图3-10-1a，1b）；经食管超声心动图（TEE）可检出<5mm的赘生物，敏感性高达95%以上。大部分情况下只需行TTE检查，当存在人工机械瓣、检测右心系统病变及检测心肌脓肿时才需行TEE检查。超声心动图未发现赘生物时并不能除外IE，必须密切结合临床。感染治愈后，赘生物可持续存在。除非发现原有赘生物增大或新赘生物出现，否则难以诊断复发或再感染。超声心动图和多普勒超声还可明确基础心脏病（如瓣膜病、先天性心脏病）和IE的心脏并发症（如瓣膜关闭不全，瓣膜穿孔、腱索断裂、瓣周脓肿、心包积液等）。

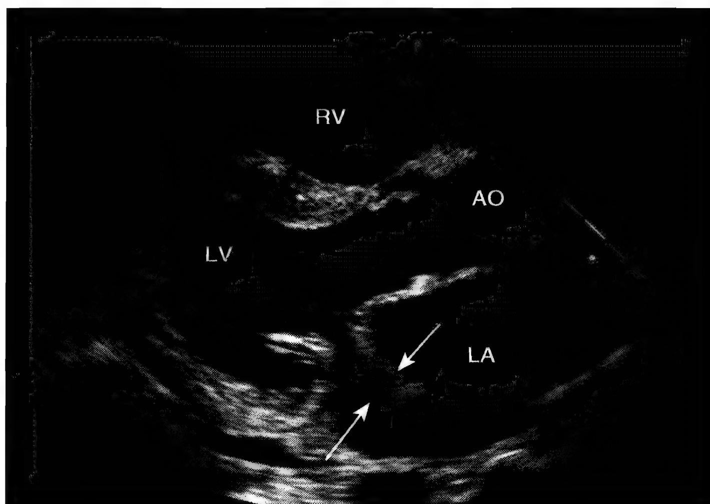


图3-10-1a 感染性心内膜炎经胸超声心动图（胸骨旁长轴切面）
显示二尖瓣团块状回声（箭头所指），收缩期脱向左心房。AO：主动脉；LA：左心房；LV：左心室；RV：右心室

笔记

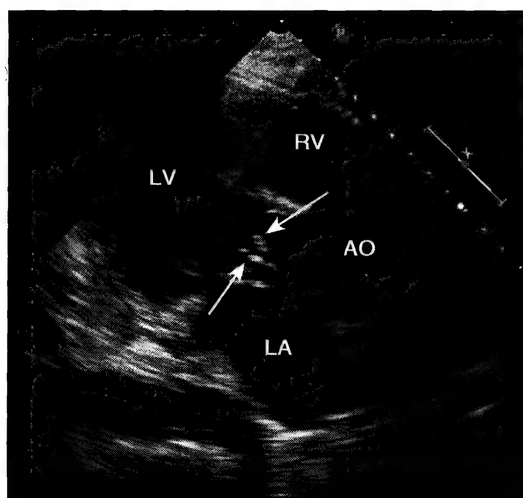


图 3-10-1b　感染性心内膜炎经胸超声心动图（左心长轴切面）

显示主动脉瓣团块状回声（箭头所指）。AO：主动脉；LA：左心房；LV：左心室；RV：右心室

【诊断和鉴别诊断】

IE 的临床表现缺乏特异性，超声心动图和血培养是诊断 IE 的两大基石。具体 IE 的诊断见表 3-10-1。在血培养阴性、感染累及人工瓣膜或起搏器导线、右心 IE 等情况下，Duke 诊断标准敏感性下降，此时主要依靠临床判断。

表 3-10-1　感染性心内膜炎 Duke 诊断标准（修订版）

◆ 主要标准

（一）血培养阳性（符合以下至少一项标准）

两次不同时间的血培养检出同一典型 IE 致病微生物（如草绿色链球菌，链球菌，金黄色葡萄球菌）

多次血培养检出同一 IE 致病微生物（2 次至少间隔 12 小时以上的血培养阳性；所有 3 次血培养均阳性、或 4 次或 4 次以上的多数血培养阳性）

Q 热病原体 1 次血培养阳性或其 IgG 抗体滴度>1∶800

（二）心内膜受累证据（符合以下至少一项标准）

超声心动图异常（赘生物、脓肿、人工瓣膜裂开）

新出现的瓣膜反流

◆ 次要标准

1. 易患因素：心脏本身存在易患因素，或静脉药物成瘾者
2. 发热：体温≥38℃
3. 血管征象：主要动脉栓塞，感染性肺梗死，细菌性动脉瘤，颅内出血，结膜出血，以及 Janeway 损害
4. 免疫性征象：肾小球肾炎，Osler 结节，Roth 斑以及类风湿因子阳性
5. 致病微生物感染证据：不符合主要标准的血培养阳性，或与 IE 一致的活动性致病微生物感染的血清学证据

确诊：满足 2 项主要标准，或 1 项主要标准+3 项次要标准，或 5 项次要标准

疑诊：满足 1 项主要标准+1 项次要标准，或 3 项次要标准

亚急性感染性心内膜炎常发生在原有心瓣膜病变或其他心脏病的基础之上，如在这些患者发现周围体征（瘀点、线状出血、Roth 斑、Osler 结节和杵状指）提示本病存在，超声心动图检出赘生物对明确诊断有重要价值。

笔记

本病的临床表现涉及全身多脏器,既多样化,又缺乏特异性,需与之鉴别的疾病较多。亚急性者应与急性风湿热、系统性红斑狼疮、左房黏液瘤、淋巴瘤腹腔内感染、结核病等鉴别。急性者应与金黄色葡萄球菌、淋球菌、肺炎球菌和革兰阴性杆菌败血症鉴别。

【治疗】

(一) 抗微生物药物治疗

为最重要的治疗措施:用药原则为:①早期应用,在连续送3~5次血培养后即可开始治疗;②足量用药,成功的治疗有赖于杀菌而非抑菌,大剂量和长疗程,旨在完全消灭藏于赘生物内的致病菌,抗生素的联合应用能起到快速的杀菌作用;③静脉用药为主,保持高而稳定的血药浓度;④病原微生物不明时,急性者选用针对金黄色葡萄球菌、链球菌和革兰阴性杆菌均有效的广谱抗生素,亚急性者选用针对大多数链球菌(包括肠球菌)的抗生素;⑤已分离出病原微生物时,应根据致病微生物对药物的敏感程度选择抗微生物药物。有条件者应测定最小抑菌浓度(minmum inhibitory concentration,MIC)以判定致病菌对某种抗微生物药物的敏感程度。

1. 经验治疗 在病原菌尚未培养出时,急性者采用萘夫西林(nafcillin)2g,每4小时1次,静脉注射或滴注,加氨苄西林(ampicillin)2g,每4小时1次,静脉注射,或加庆大霉素(gentamycin),每日160~240mg,静脉注射。亚急性者按常见的致病菌——链球菌的用药方案以青霉素为主或加庆大霉素,青霉素320万~400万U,静脉滴注,每4~6小时1次;庆大霉素剂量同上。对不能耐受β-内酰胺酶者,可选万古霉素(vancomycin),每日30mg/kg,分两次静脉滴注,联合环丙沙星(ciprofloxacin)800mg,分两次静脉滴注,疗程均为4~6周,根据培养结果调整用药。

2. 已知致病微生物时的治疗

(1) 对青霉素敏感的细菌(MIC<0.1μg/ml):草绿色链球菌、牛链球菌、肺炎球菌等多属此类。①首选青霉素1200万~1800万U/d,分次静脉滴注,每4小时1次;②青霉素联合庆大霉素1mg/kg,静脉滴注或肌肉注射,每8小时1次;③青霉素过敏时可选择头孢曲松(ceftrixone)2mg/d,静脉注射,或万古霉素30mg/(kg·d),分2次静脉滴注(24小时最大量不超过2g),至少用药4周。

(2) 对青霉素耐药的链球菌(MIC>0.1μg/ml,>0.5μg/ml):①青霉素加庆大霉素,青霉素1800万U/d,分次静脉滴注,每4小时1次,用药4周,庆大霉素剂量同前,用药2周;②万古霉素剂量同前,疗程4周。

(3) 肠球菌心内膜炎:①青霉素加庆大霉素,青霉素1800万U~3000万U/d,分次静脉滴注,每4小时1次;庆大霉素用量同前,疗程4~6周;②氨苄西林12g/d,分次静脉注射,每4小时1次,庆大霉素剂量同前,用药4~6周,治疗过程中酌减或撤除庆大霉素,预防其毒副作用;③上述治疗效果不佳或患者不能耐受者可改用万古霉素30mg/(kg·d),分2次静脉滴注,疗程4~6周。

(4) 金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(甲氧西林敏感):①萘夫西林或苯唑西林(oxacillin)均为2g,每4小时1次,静脉注射或滴注,用药4~6周;治疗初始3~5天加用庆大霉素,剂量同前。②青霉素过敏或无效者用头孢唑林(cefazolin)2g,静脉注射,每8小时1次,用药4~6周;治疗初始3~5天加用庆大霉素。③如青霉素和头孢菌素无效,可用万古霉素4~6周。

(5) 金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(甲氧西林耐药):万古霉素治疗4~6周。

(6) 其他细菌:用青霉素、头孢菌素或万古霉素,加或不加氨基糖苷类,疗程4~6周。革兰阴性杆菌感染用氨苄西林2g,每4小时1次,或哌拉西林(peperacillin)2g,每4小时1次,或头孢噻肟(cefotaxime)2g,每4~6小时1次,或头孢他啶(ceftazidine)2g,每8小时1次,静脉注射或滴注,加庆大霉素160~240mg/d,静脉滴注;环丙沙星200mg,每12小时1次,静脉滴注也可有效。

(7) 真菌感染:静脉滴注两性霉素B,首日0.02~0.1mg/kg,之后每日递增3~5mg,直至25~30mg/d,总量3~5g,应注意两性霉素B的毒副作用。两性霉素B用足疗程后口服氟胞嘧啶

笔记

100～150mg/(kg·d),每6小时1次,用药数月。

感染性心内膜炎上述抗生素治疗方案参考美国内科学会提出的指南,当β内酰胺类抗生素需要合并氨基糖苷类时都选择庆大霉素,然而,在我国庆大霉素发生耐药率高,而且庆大霉素肾毒性大,故多选用阿米卡星(amikacin)替代庆大霉素,剂量为0.4～0.6g/d,分次静脉注射或肌肉注射。阿米卡星的肾毒性较小。

(二)外科治疗

尽管有与日俱进的抗生素的治疗,各种类型IE的死亡率一直为10%～50%,虽然其死亡率与患者的年龄增长、基础心脏病有关,但IE的心脏和神经系统并发症对死亡起了重要作用。有些威胁生命的心脏并发症,对抗生素无反应,而手术治疗可改善患者的预后。因此,有严重心脏并发症或抗生素治疗无效的患者应及时考虑手术治疗。

活动性自体瓣膜心内膜炎手术适应证如下。

主要适应证:

1. 由瓣膜功能衰竭所致的心力衰竭;
2. 尽管积极抗生素治疗情况下,仍有持续败血症;
3. 再发栓塞。

次要适应证:

1. 脓肿、假性动脉瘤以及1个(多个)瓣叶破裂或瘘引起异常交通的征象表明局部感染扩散(局部感染没有控制)时;
2. 不容易治愈(如真菌、布鲁菌和Q热病原体)或对心脏结构破坏力大的病原微生物感染时;
3. 抗生素治疗后仍病原不明;
4. 伴有心衰的左侧急性金黄色葡萄球菌性IE;
5. 血培养阴性,足够抗生素治疗,持续发热10天以上的再发。

如果二尖瓣赘生物>10mm或抗生素治疗下赘生物体积增大或赘生物位于二尖瓣闭合的边缘时应考虑尽早手术治疗。

右心系统IE预后较好。复发的肺动脉栓塞后三尖瓣赘生物>20mm时,必须手术治疗。

【预后】

未治疗的急性患者几乎均在4周内死亡。亚急性者的自然史一般≥6个月。预后不良因素中以心力衰竭最为严重,其他包括主动脉瓣损害、肾衰竭、革兰阴性杆菌或真菌致病、瓣环或心肌脓肿、老年等。死亡原因为心力衰竭、肾衰竭、栓塞、细菌性动脉瘤破裂和严重感染。除耐药的革兰阴性杆菌和真菌所致的心内膜炎者外,大多数患者可获细菌学治愈。但本病的近期和远期病死率仍较高,治愈后的5年存活率仅60%～70%。10%在治疗后数月或数年内再次发病。

【预防】

迄今为止,没有任何研究显示,在任何一种医学操作后,减少菌血症的持续时间或频度能减少操作相关IE的危险;也没有足够的病例对照研究表明预防性使用抗生素确有必要。因此目前认为预防IE的最有效措施是良好的口腔卫生习惯和定期的牙科检查,在任何静脉导管插入或其他有创性操作过程中都必须严格无菌操作。预防性使用抗生素预防IE应较以往减少,仅限于最高危患者。

对于接受高危牙科操作时需要使用抗生素预防IE的最高危患者,主要的靶目标是口腔链球菌,推荐在操作开始前30～60分钟内使用1剂以下抗生素:阿莫西林(amoxicillin)或氨苄西林2g,口服或静脉给药。对青霉素或氨苄西林过敏的患者可用克林霉素(clindamycin)600mg,口服或静脉滴注。

笔记

第二节 人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎

（一）人工瓣膜心内膜炎

发生于人工瓣膜置换术后60天以内者为早期人工瓣膜心内膜炎，60天以后发生者为晚期人工瓣膜心内膜炎。早期者，致病菌约1/2为葡萄球菌，表皮葡萄球菌明显多于金黄色葡萄球菌；其次为革兰阴性杆菌和真菌。晚期者以链球菌最常见，其中以草绿色链球菌为主；其次为葡萄球菌，以表皮葡萄球菌多见；其他有革兰阴性杆菌和真菌。除赘生物形成外，常致人工瓣膜部分破裂、瓣周漏，瓣环周围组织和心肌脓肿。最常累及主动脉瓣。早期者常为急性暴发性起病，晚期以亚急性表现常见。术后发热、出现新杂音、脾大或周围栓塞征，血培养同一种细菌阳性结果至少2次，可诊断本病。预后不良，早期与晚期者的病死率分别为40%～80%和20%～40%。

本病难以治愈。应在自体瓣膜心内膜炎用药基础上，将疗程延长为6～8周。任一用药方案均应加庆大霉素。对耐甲氧西林的表皮葡萄球菌致病者，应用万古霉素15mg/kg，每12小时1次，静脉滴注，加利福平（rifampin）300mg，每8小时1次，口服，用药6～8周，开始的2周加庆大霉素。人工瓣术后早期发生感染性心内膜炎，应积极考虑手术。有瓣膜再置换术的适应证者，应早期手术。明确适应证为：①因瓣膜关闭不全致中至重度心力衰竭；②真菌感染；③充分抗生素治疗后持续有菌血症；④急性瓣膜阻塞；⑤X线透视发现人工瓣膜不稳定；⑥新发生的心脏传导阻滞。

（二）静脉药瘾者心内膜炎（endocarditis in intravenous drug abusers）

致病菌最常来源于皮肤，药物污染所致者较少见。主要致病菌为金黄色葡萄球菌，其次为链球菌、革兰阴性杆菌和真菌。大多累及正常心瓣膜，三尖瓣受累占50%以上，其次为主动脉瓣和二尖瓣。急性发病者多见，常伴有迁移性感染灶。X线可见肺部多处小片状浸润阴影，为三尖瓣或肺动脉瓣赘生物所致的脓毒性肺栓塞。一般三尖瓣受累时无心脏杂音。亚急性表现多见于曾有感染性心内膜炎病史者。

年轻伴右心金黄色葡萄球菌感染者病死率在5%以下。而左侧心瓣膜（尤其主动脉瓣）受累，革兰阴性杆菌或真菌感染者预后不良。对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌所致右心感染，用萘夫西林或苯唑西林2g，每4小时1次，静脉注射或滴注，用药4周；加妥布霉素（tobramycin）1mg/kg，每8小时1次，静脉滴注，用药2周。其余用药选择与方案同自体瓣膜心内膜炎的治疗。

（张瑞岩）

笔记

第十一章　心脏骤停与心脏性猝死

心脏骤停(cardiac arrest)是指心脏射血功能突然终止。导致心脏骤停的病理生理机制最常见为快速性室性心律失常(室颤和室速),其次为缓慢性心律失常或心脏停博,较少见的为无脉性电活动(pulseless electrical activity,PEA)。心脏骤停发生后,由于脑血流突然中断,10秒左右患者即可出现意识丧失,经及时救治可获存活,否则将发生生物学死亡,罕见自发逆转者。心脏骤停常是心脏性猝死的直接原因。

心脏性猝死(sudden cardiac death)是指急性症状发作后1小时内发生的以意识突然丧失为特征的、由心脏原因引起的自然死亡。无论是否有心脏病,死亡的时间和形式未能预料。国家十五科技攻关项目资料显示,我国心脏性猝死发生率为41.84/10万。若以13亿人口推算,我国每年心脏性猝死的总人数约为54.4万人,心脏性猝死发生率男性高于女性。减少心脏性猝死发生率对降低心血管病死亡率有重要意义。

【病因】

绝大多数心脏性猝死发生在有器质性心脏病的患者。西方国家心脏性猝死中约80%由冠心病及其并发症引起,这些冠心病患者中约75%有心肌梗死病史。心肌梗死后LVEF降低是心脏性猝死的主要预测因素;频发性与复杂性室性期前收缩的存在,亦可预示心肌梗死存活者发生猝死的危险。各种心肌病引起的心脏性猝死占5%～15%,是冠心病易患年龄前(<35岁)心脏性猝死的主要原因,如梗阻性肥厚型心肌病、致心律失常型右心室心肌病。此外还有离子通道病,如长QT综合征、Brugada综合征等。

【病理】

冠状动脉粥样硬化是最常见的病理表现。病理研究显示在心脏性猝死患者急性冠脉内血栓形成的发生率为15%～64%,但有急性心肌梗死表现者仅为20%左右。

陈旧性心肌梗死亦是常见的病理表现,心脏性猝死患者也可见左心室肥厚,左心室肥厚可与急性或慢性心肌缺血同时存在。

【病理生理】

心脏性猝死主要为致命性快速心律失常所致,它的发生是冠状动脉血管事件、心肌损伤、心肌代谢异常和(或)自主神经张力改变等因素相互作用引起的一系列病理生理异常的结果。但这些因素相互作用产生致死性心律失常的最终机制尚无定论。

严重缓慢性心律失常和心脏停搏是心脏性猝死的另一重要原因。其电生理机制是当窦房结和(或)房室结功能异常时,次级自律细胞不能承担起心脏的起搏功能,常见于病变弥漫累及心内膜下普肯耶纤维的严重心脏疾病。

无脉性电活动,过去称电-机械分离(electromechanical dissociation,EMD)是引起心脏性猝死的相对少见的原因,可见于急性心肌梗死时心室破裂、大面积肺梗死时。

非心律失常性心脏性猝死所占比例较少,常由心脏破裂、心脏流入和流出道的急性阻塞、急性心脏压塞等导致。

【临床表现】

心脏性猝死的临床经过可分为4个时期,即前驱期、终末事件期、心脏骤停与生物学死亡。不同患者各期表现有明显差异。

前驱期:在猝死前数天至数月,有些患者可出现胸痛、气促、疲乏、心悸等非特异性症状。但亦可无前驱表现,瞬间发生心脏骤停。

笔记

终末事件期：是指心血管状态出现急剧变化到心脏骤停发生前的一段时间，自瞬间至持续1小时不等。心脏性猝死所定义的1小时，实质上是指终末事件期的时间在1小时内。由于猝死原因不同，终末事件期的临床表现也各异。典型的表现包括：严重胸痛，急性呼吸困难，突发心悸或眩晕等。若心脏骤停瞬间发生，事先无预兆，则绝大部分是心源性。在猝死前数小时或数分钟内常有心电活动的改变，其中以心率加快及室性异位搏动增加最为常见。因室颤猝死的患者，常先有室性心动过速。另有少部分患者以循环衰竭发病。

心脏骤停：心脏骤停后脑血流量急剧减少，可导致意识突然丧失，伴有局部或全身性抽搐。心脏骤停刚发生时脑中尚存少量含氧的血液，可短暂刺激呼吸中枢，出现呼吸断续，呈叹息样或短促痉挛性呼吸，随后呼吸停止。皮肤苍白或发绀，瞳孔散大，二便失禁。

生物学死亡：从心脏骤停至发生生物学死亡时间的长短取决于原发病的性质以及心脏骤停至复苏开始的时间。心脏骤停发生后，大部分患者将在4~6分钟内开始发生不可逆脑损害，随后经数分钟过渡到生物学死亡。心脏骤停发生后立即实施心肺复苏和尽早除颤，是避免发生生物学死亡的关键。心脏复苏成功后死亡的最常见的原因是中枢神经系统的损伤，其他常见原因有继发感染、低心排血量及心律失常复发等。

【心脏骤停的处理】

心脏骤停的生存率很低，根据不同的情况，院外猝死生存率<5%。抢救成功的关键是尽早进行心肺复苏（cardiopulmonary resuscitation，CPR）和尽早进行复律治疗。心肺复苏又分初级心肺复苏和高级心肺复苏，可按照以下顺序进行。

（一）识别心脏骤停

首先需要判断患者的反应，快速检查是否没有呼吸或不能正常呼吸（无呼吸或喘息）并以最短时间判断有无脉搏（10秒内完成）。如判断患者无反应时，应立即开始初级心肺复苏。

（二）呼救

在不延缓实施心肺复苏的同时，应设法（打电话或呼叫他人打电话）通知并启动急救医疗系统，有条件时寻找并使用自动体外除颤仪（automated external defibrillator，AED）。

（三）初级心肺复苏

即基础生命活动的支持（basic life support，BLS），一旦确立心脏骤停的诊断，应立即进行。首先应使患者仰卧在坚固的平面上，在患者的一侧进行复苏。主要复苏措施包括人工胸外按压（circulation）、开通气道（airway）和人工呼吸（breathing）。强调胸外按压最重要，将心肺复苏程序由ABC修改为CAB。

1. 胸外按压和早期除颤 胸外按压是建立人工循环的主要方法，胸外按压时，血流产生的原理比较复杂，主要是基于胸泵机制和心泵机制。通过胸外按压可以使胸内压力升高和直接按压心脏而维持一定的血液流动，配合人工呼吸可为心脏和脑等重要器官提供一定含氧的血流。

人工胸外按压时，患者应仰卧平躺于硬质平面，救助者跪在其旁。若胸外按压在床上进行，应在患者背部垫以硬板。胸外按压的部位是胸骨下半部，双乳头之间。用一只手掌根部放在胸部正中双乳头之间的胸骨上，另一手平行重叠压在手背上，保证手掌根部横轴与胸骨长轴方向一致，保证手掌用力在胸骨上，避免发生肋骨骨折，不要按压剑突。按压时肘关节伸直，依靠肩部和背部的力量垂直向下按压，放松时双手不要离开胸壁，按压和放松的时间大致相等（图3-11-1）。高质量的胸外按压要求以足够的速率和幅度进行按压，按压频率至少为100次/分；成人按压胸骨的幅度至少为5cm，儿童和婴儿的按压幅度至少为胸部前后径的三分之一（儿童约5cm，婴儿约4cm）。保证按压后胸廓回弹至原来位置；尽可能减少胸外按压的中断，若中断也应将中断控制在10秒内。

胸外按压的并发症主要包括：肋骨骨折、心包积血或心脏压塞、气胸、血胸、肺挫伤、肝脾撕裂伤和脂肪栓塞。应遵循正确的操作方法，尽量避免并发症发生。

笔记



图 3-11-1　胸部按压

A. 操作者肩部正对患者胸骨上方，肘部保持不动；B. 先确定剑突，然后正确摆放手的位置

心脏体外电除颤是利用除颤仪在瞬间释放高压电流经胸壁到心脏，使心肌细胞瞬间同时除极，终止导致心律失常的异常折返或异位兴奋灶，从而恢复窦性心律。由于室颤是非创伤心脏骤停患者最常见的心律失常，CPR 的关键起始措施是胸外按压和早期除颤。如果具备 AED，应该联合应用 CPR 和 AED。由于 AED 便于携带、容易操作，能自动识别心电图并提示进行除颤，非专业人员也可以操作。尽可能缩短电击前后的胸外按压中断，每次电击后要立即进行胸外按压。

2. 开通气道　保持呼吸道通畅是成功复苏的重要一步，可采用仰头抬颏法开放气道。方法是：术者将一手置于患者前额用力加压，使头后仰，另一手的示、中两指抬起下颏，使下颌尖、耳垂的连线与地面呈垂直状态，以通畅气道。应清除患者口中的异物和呕吐物，若有义齿松动应取下。

3. 人工呼吸　开放气道后，首先进行 2 次人工呼吸，每次持续吹气时间 1 秒以上，保证足够的潮气量使胸廓起伏。无论是否有胸廓起伏，两次人工通气后应该立即胸外按压。

气管内插管是建立人工通气的最好方法。当时间或条件不允许时，可以采用口对口、口对鼻或口对通气防护装置呼吸。首先要确保气道通畅。术者用置于患者前额的手拇指与示指捏住患者鼻孔，吸一口气，用口唇把患者的口全罩住，然后缓慢吹气，每次吹气应持续 1 秒以上，确保呼吸时有胸廓起伏（图 3-11-2）。施救者实施人工呼吸前，正常吸气即可，无需深吸气。无论是单人还是双人进行心肺复苏时，按压和通气的比例为 30∶2，交替进行。上述通气方式只是临时性抢救措施，应争取马上气管内插管，以人工气囊挤压或人工呼吸机进行辅助呼吸与输氧，纠正低氧血症，但同时应避免过度通气。



图 3-11-2　口对口呼吸

（四）高级心肺复苏

即高级生命支持（advanced life support，ALS），是在基础生命支持的基础上，应用辅助设备、特殊技术等建立更为有效的通气和血运循环。主要措施包括气管插管建立通气、除颤转复心律成为血流动力学稳定的心律、建立静脉通路并应用必要的药物维持已恢复的循环。心电图、血压、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压测定等必须持续监测，必要时还需要进行有创血流动力学监测。

笔记

1. 通气与氧供 如果患者自主呼吸没有恢复应尽早行气管插管，充分通气的目的是纠正低氧血症。院外患者通常用面罩、简易球囊维持通气，医院内的患者常用呼吸机，需要根据血气分析结果进行呼吸机参数调整。

2. 电除颤、复律与起搏治疗 心脏骤停时最常见的心律失常是室颤。及时的胸外按压和人工呼吸虽可部分维持心脑功能，但极少能将室颤转为正常心律，而迅速恢复有效的心律是复苏成功至关重要的一步。终止室颤最有效的方法是电除颤，时间是治疗室颤的关键，每延迟除颤1分钟，复苏成功率下降7%～10%，故尽早除颤可显著提高复苏成功率。

心脏停搏与无脉电活动时电除颤均无益。

除颤电极的位置：最常用的电极片位置是指胸骨电极片置于患者右锁骨下方，心尖电极片放在与左乳头齐平的左胸下外侧部。其他位置还有左、右外侧旁线处的下胸壁，或者心尖电极放在标准位置，其他电极片放在左右背部上方。若植入了置入性装置（如起搏器），应避免将电极片直接放在置入装置上。

如采用双相波电除颤可以选择150～200J，如使用单相波电除颤应选择360J。第二次及后续的除颤能量应相当，而且可考虑提高能量。一次电击无效应继续胸外按压和人工通气，5个周期的CRP后（约2分钟）再次分析心律，必要时再次除颤（图3-11-3）。

电除颤虽然列为高级复苏的手段，但如有条件应越早进行越好，并不拘泥于复苏的阶段。

起搏治疗：对心搏停止患者不推荐使用起搏治疗，而对有症状心动过缓患者则考虑起搏治疗。如果患者出现严重症状，尤其是当高度房室传导阻滞发生在希氏束以下时，则应该立即施行起搏治疗。

3. 药物治疗 心脏骤停患者在进行心肺复苏时应尽早开通静脉通道。周围静脉通常选用肘前静脉或颈外静脉，中心静脉可选用颈内静脉、锁骨下静脉和股静脉。如果静脉穿刺无法完成，某些复苏药物可经气管给予。

肾上腺素是CPR的首选药物。可用于电击无效的室颤及无脉室速、心脏停搏或无脉性电生理活动。血管升压素也可以作为一线药物。严重低血压可以给予去甲肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺。

复苏过程中产生的代谢性酸中毒通过改善通气常可得到改善，不应过分积极补充碳酸氢盐纠正。心脏骤停或复苏时间过长者，或早已存在代谢性酸中毒、高钾血症患者可适当补充碳酸氢钠，但应注意防止产生碱中毒。

给予2～3次除颤加CPR及肾上腺素之后仍然是室颤/无脉室速，考虑给予抗心律失常药（图3-11-3）。常用药物胺碘酮，也可考虑用利多卡因。

对于一些难治性多形性室速、尖端扭转型室速、快速单形性室速或室扑（频率>260次/分）及难治性室颤，可试用静脉β受体拮抗剂。异丙肾上腺素或心室起搏可能有效终止心动过缓和药物诱导的尖端扭转型室速（TDP）。当室颤/无脉室速心脏骤停与长QT间期的TDP相关时，可以用镁剂。

缓慢性心律失常、心脏停博的处理不同于室颤（图3-11-4）。给予基础生命支持后，应尽力设法稳定自主心律，或设法起搏心脏。上述治疗的同时应积极寻找可能存在的可逆性病因，如低血容量、低氧血症、心脏压塞、高钾血症等，并给予相应治疗。

经过心肺复苏使心脏节律恢复后，应着重维持稳定的心电与血流动力学状态。

【复苏后处理】

心脏骤停复苏后自主循环的恢复仅是猝死幸存者复苏后治疗过程的开始。因为患者在经历全身性缺血性损伤后，将进入更加复杂的缺血再灌注损伤阶段。后者是复苏后院内死亡的主要原因，称为“心脏骤停后综合征（post-cardiac arrest syndrome）”。研究表明，早期干预这一独特的、复杂的病理生理状态可有效降低患者死亡率，进而改善患者预后。

笔记

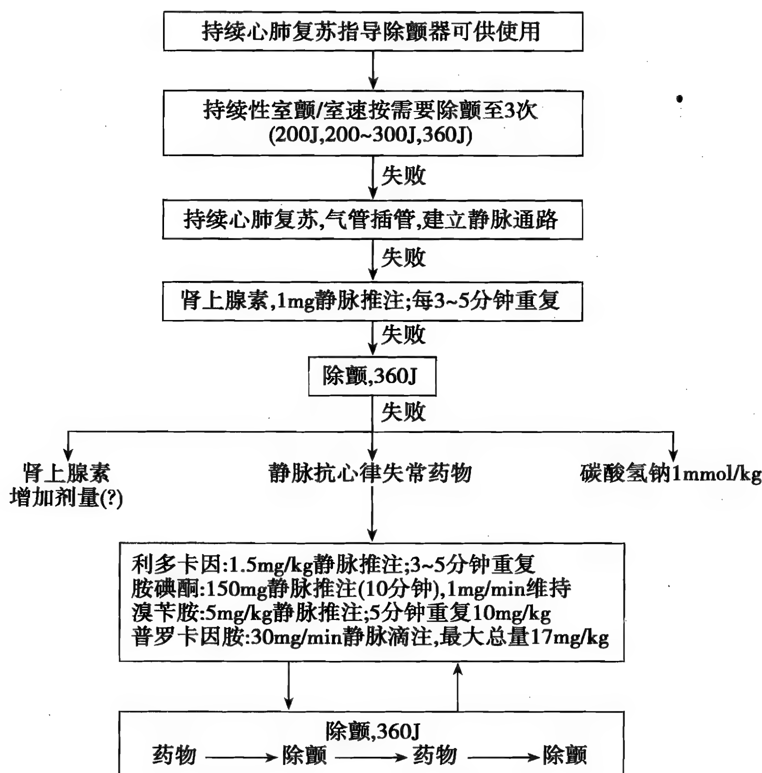


图 3-11-3　室颤处理步骤

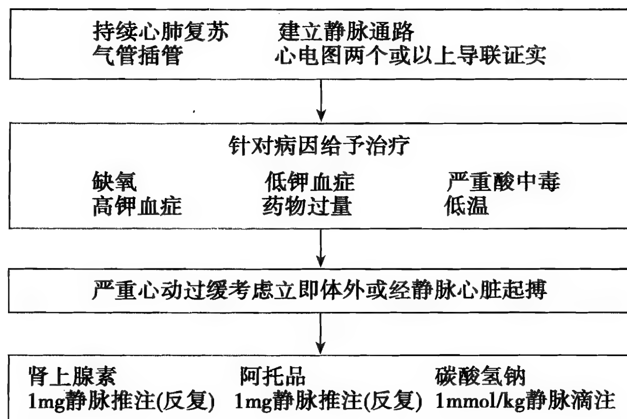


图 3-11-4　心脏停搏或严重心动过缓的处理

心肺复苏后的处理原则和措施包括维持有效的循环和呼吸功能,特别是脑灌注,预防再次心脏骤停,维持水、电解质和酸碱平衡,防治脑水肿、急性肾衰竭和继发感染等,其中,重点是脑复苏。

(一) 原发致心脏骤停疾患的治疗

应进行全面的心血管系统及相关因素的评价,仔细寻找引起心脏骤停的原因,尤其是否有急性心肌梗死发生及电解质紊乱存在,并及时处理。

(二) 维持有效循环

心脏骤停后常出现血流动力学不稳定,导致低血压、低心排出量。其原因可能是容量不足、血管调节机能异常和心功能不全。对危重患者常需放置肺动脉漂浮导管进行有创血流动力学监测。

(三) 维持呼吸

自主循环恢复后,患者可有不同程度的呼吸系统功能障碍,一些患者可能仍然需要机械通

笔记

气和吸氧治疗。呼气末正压通气(PEEP)对呼吸功能不全合并左心衰竭的患者可能很有帮助,但需注意此时血流动力学是否稳定。临床上可以依据动脉血气结果和(或)无创监测来调节吸氧浓度、PEEP和每分通气量。

(四)防治脑缺氧和脑水肿

亦称脑复苏。脑复苏是心肺复苏最后成功的关键。在缺氧状态下,脑血流的自主调节功能丧失,脑血流的维持主要依赖脑灌注压,任何导致颅内压升高或体循环平均动脉压降低的因素均可减低脑灌注压,从而进一步减少脑血流。对昏迷患者应维持正常的或轻微增高的平均动脉压,降低增高的颅内压,以保证良好的脑灌注。

主要措施包括:①降温:低温治疗是保护神经系统和心脏功能的最重要治疗策略。复苏后昏迷患者应将体温降低至32~34℃,并维持12~24小时;②脱水:应用渗透性利尿剂配合降温处理,以减轻脑组织水肿和降低颅压,有助于大脑功能恢复;③防治抽搐:通过应用冬眠药物控制缺氧性脑损害引起的四肢抽搐以及降温过程的寒战反应;④高压氧治疗:通过增加血氧含量及弥散,提高脑组织氧分压,改善脑缺氧,降低颅内压;⑤促进早期脑血流灌注:抗凝以疏通微循环,用钙通道阻滞剂解除脑血管痉挛。

(五)防治急性肾衰竭

如果心脏骤停时间较长或复苏后持续低血压,则易发生急性肾衰竭。原有肾脏病变的老年患者尤为多见。心肺复苏早期出现的肾衰竭多为急性肾缺血所致,其恢复时间较肾毒性者长。由于通常已使用大剂量脱水剂和利尿剂,临床可表现为尿量正常甚至增多,但血肌酐升高(非少尿型急性肾衰竭)。

防治急性肾衰竭时应注意维持有效的心脏和循环功能,避免使用对肾脏有损害的药物。若注射呋塞米后仍然无尿或少尿,则提示急性肾衰竭。此时应按急性肾衰竭处理,详见第五篇第十章。

(六)其他

及时发现和纠正水电解质紊乱和酸碱失衡,防治继发感染。对于肠鸣音消失和机械通气伴有意识障碍患者,应该留置胃管,并尽早地应用胃肠道营养。

【心脏骤停的预后】

心脏骤停复苏成功的患者,及时地评估左心室的功能非常重要。和左心室功能正常的患者相比,左心室功能减退的患者心脏骤停复发的可能性较大,对抗心律失常药物的反应较差,死亡率较高。

急性心肌梗死早期的原发性室颤为非血流动力学异常引起者,经及时除颤易获复律成功。急性下壁心肌梗死并发的缓慢性心律失常或心脏停搏所致的心脏骤停,预后良好。相反,急性广泛前壁心肌梗死合并房室或室内阻滞引起的心脏骤停,预后往往不良。

继发于急性大面积心肌梗死及血流动力学异常的心脏骤停,即时死亡率高达59%~89%,心脏复苏往往不易成功。即使复苏成功,亦难以维持稳定的血流动力学状态。

【心脏性猝死的预防】

心脏性猝死的预防,关键是识别出高危人群。除了年龄、性别、心率、高血压、糖尿病等一般危险因素外,病史、体格检查、信号平均心电图、24小时动态心电图、心率变异性等方法可提供一定的信息,用于评估患者发生心脏骤停的危险性。

鉴于大多数心脏性猝死发生在冠心病患者,减轻心肌缺血、预防心肌梗死或缩小梗死范围等措施应能减少心脏性猝死的发生率。β受体拮抗剂能明显减少急性心肌梗死、心梗后及充血性心力衰竭患者心脏性猝死的发生。对扩张型心肌病、长QT综合征、儿茶酚胺依赖性多形性室速及心肌桥患者,β受体拮抗剂亦有预防心脏性猝死的作用。ACEI对减少充血性心力衰竭猝死的发生可能有作用。

笔记

胺碘酮没有明显的负性肌力作用，对心肌梗死后合并左心室功能不全或心律失常的患者能显著减少心律失常导致的死亡，但对总死亡率无明显影响。胺碘酮在心脏性猝死的二级预防中优于传统的Ⅰ类抗心律失常药物。

抗心律失常的外科手术治疗通常包括电生理标测下的室壁瘤切除术、心室心内膜切除术及冷冻消融技术，在预防心脏性猝死方面的作用有限。长QT综合征患者，经β受体拮抗剂足量治疗后仍有晕厥发作或不能依从药物治疗的患者，可行左侧颈胸交感神经切断术，对预防心脏性猝死的发生有一定作用。

ICD能在十几秒内自动识别室颤、室速并电除颤，成功率几乎100%，是目前防治心脏性猝死的最有效方法。对有器质性心脏病的心脏性猝死高危患者或心脏骤停存活者，导管射频消融术预防心脏性猝死的作用有待进一步研究。

（张　澍）

笔记



第十二章　主动脉和周围血管病

主动脉病最主要的有主动脉夹层和主动脉瘤。周围血管病包括周围动脉闭塞病、血管炎、血管痉挛、静脉血栓、静脉功能不全和淋巴系统疾病。本章重点叙述主动脉夹层，闭塞性周围动脉粥样硬化和静脉血栓症。

第一节　主动脉夹层

主动脉夹层（aortic dissection）是指主动脉腔内的血液从主动脉内膜撕裂口进入主动脉中膜，并沿主动脉长轴方向扩展，造成主动脉真假两腔分离的一种病理改变，因通常呈继发瘤样改变，故将其称为主动脉夹层动脉瘤。美国本病年发病率为25～30/100万，国内无详细统计资料，但临床上近年来病例数有明显增加趋势。临床特点为急性起病，突发剧烈疼痛、休克和血肿压迫相应的主动脉分支血管时出现的脏器缺血症状。发病率与年龄呈正相关，50～70岁为高发年龄，男性较女性高发。主动脉夹层是心血管疾病的灾难性危重急症，如不及时诊治，48小时内死亡率可高达50%。主要致死原因为主动脉夹层动脉瘤破裂至胸、腹腔或者心包腔，进行性纵隔、腹膜后出血，以及急性心力衰竭或者肾衰竭等。

【病因、病理与发病机制】

本病的基础病理变化是遗传或代谢性异常导致主动脉中层囊样退行性变，部分患者为伴有结缔组织异常的遗传性先天性心血管病，但大多数患者基本病因并不清楚。研究资料认为囊性中层退行性变是结缔组织的遗传性缺损，使弹性硬蛋白（elasticin）在主动脉壁沉积进而使主动脉僵硬扩张，致中层弹力纤维断裂、平滑肌局灶性丧失和中层空泡变性并充满黏液样物质。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）活性增高，从而降解主动脉壁的结构蛋白，可能也是发病机制之一。

主动脉夹层动脉瘤绝大多数是由于主动脉内膜撕裂后血流进入中层，部分患者是由于中层滋养动脉破裂产生血肿后压力过高撕裂内膜所致。内膜裂口多发生于主动脉应力最强的部位。组织学可见主动脉中膜退行性改变，弹力纤维减少、断裂和平滑肌细胞减少等变化，慢性期可见纤维样改变。

高血压、动脉粥样硬化和增龄为主动脉夹层的重要易患因素，约3/4的主动脉夹层患者有高血压，先天性因素包括Marfan综合征、Ehlers-Danlos综合征、家族性胸主动脉瘤、二叶主动脉瓣疾病等。此外，医源性损伤如安置主动脉内球囊泵，主动脉内造影剂注射误伤内膜等也可导致本病。

【分型】

最常用的分型或分类系统为De Bakey分型，根据夹层的起源及受累的部位分为三型（图3-12-1）：

Ⅰ型：夹层起源于升主动脉，扩展超过主动脉弓到降主动脉，甚至腹主动脉，此型最多见。

Ⅱ型：夹层起源并局限于升主动脉。

Ⅲ型：病变起源于降主动脉左锁骨下动脉开口远端，并向远端扩展，可直至腹主动脉。

Stanford分型将主动脉夹层动脉瘤又分为A、B两型。无论夹层起源于哪一部位，只要累及升主动脉者称为A型，相当于De Bakey Ⅰ型和Ⅱ型，夹层起源于胸降主动脉且未累及升主动脉者称为B型，相当于De Bakey Ⅲ型。

笔记

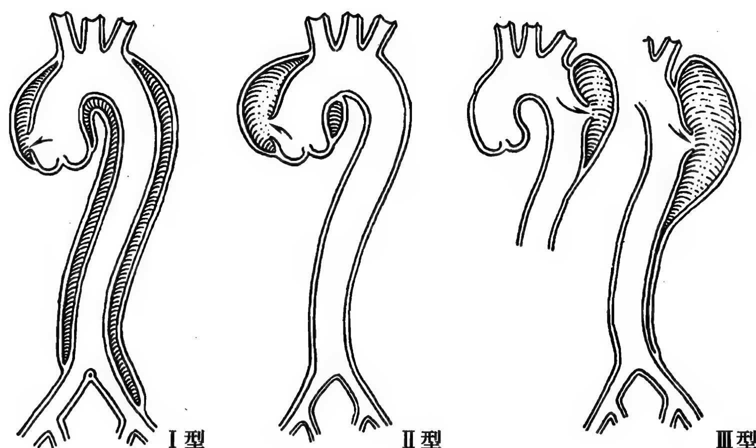


图 3-12-1 主动脉夹层 De Bakey 分型示意图

【临床表现】

起病 2 周内为急性期,2 周 ~2 个月为亚急性期,超过 2 个月者则为慢性期。体格检查偶然发现的无症状的患者常为慢性期主动脉夹层。

本病临床表现取决于主动脉夹层动脉瘤的部位、范围和程度、主动脉分支受累情况、有无主动脉瓣关闭不全以及向外破溃等并发症。

（一）疼痛

疼痛是本病最主要和常见的表现。约 90% 患者以突发前胸或胸背部持续性、撕裂样或刀割样剧痛引起。疼痛可放射到肩背部、尤其可沿肩胛间区向胸、腹部以及下肢等处放射。疼痛部位与病变位置有关。值得引起临床注意的是,发生夹层动脉瘤而无疼痛的病例,例如 Marfan 综合征、激素治疗者以及其他极少数病例。

（二）血压变化

95% 以上患者合并高血压。两上肢或上下肢血压相差较大。如果出现心脏压塞、血胸或冠状动脉供血受阻引起心肌梗死,则可能出现低血压。严重的休克仅见于夹层瘤破入胸膜腔大量内出血时。

（三）心血管系统

1. 主动脉瓣关闭不全和心力衰竭 约半数Ⅰ型及Ⅱ型主动脉夹层患者出现主动脉瓣关闭不全,主要是由于夹层使瓣环扩张、瓣叶下移、瓣叶或瓣环撕脱引起。心前区可闻典型叹气样舒张期杂音且可发生充血性心衰,在心衰严重或心动过速时杂音可不明显。

2. 心肌梗死 当少数近端夹层的内膜破裂下垂物遮盖冠状窦口可致急性心肌梗死;多数影响右冠状动脉窦,因此多见下壁心肌梗死。该情况下严禁溶栓和抗凝治疗,否则会引发大出血,死亡率可高达 71%,应充分提高警惕,严格鉴别。

3. 心脏压塞 见本篇第九章第二节。

（四）脏器或者肢体缺血

1. 神经系统缺血症状 为夹层累及颈动脉、无名动脉造成动脉缺血所致,患者可有头晕、一过性晕厥、精神失常,甚至发生缺血性脑卒中。夹层压迫颈交感神经节常出现 Horner 综合征,压迫左侧喉返神经出现声音嘶哑,若向下延伸至第 2 腰椎水平,可累及脊髓前动脉,出现截瘫、大小便失禁等。

2. 四肢缺血症状 累及腹主动脉或髂动脉可表现为急性下肢缺血。体检常发现脉搏减弱、消失,肢体发凉和发绀等表现,严重时可导致死亡。

3. 内脏缺血 肾动脉供血受累时,可出现血尿、少尿以及其他肾功能损害症状。肠系膜上

笔记

动脉受累可引起肠坏死。黄疸及血清氨基转移酶升高则是肝动脉闭塞缺血的表现。

(五) 夹层动脉瘤破裂

主动脉夹层动脉瘤可破入左侧胸膜腔引起胸腔积液;也可破入食管、气管内或腹腔,出现休克以及呕血、咯血等症状及相应体征。

【辅助检查】

(一) X线胸部平片与心电图

一般均无特异性诊断价值。胸片可有主动脉增宽;除在很少数急性心包积血时可有急性心包炎改变,或累及冠状动脉时可出现下壁心肌梗死的心电图改变外,一般无特异性ST-T改变,故急性胸痛患者的心电图常作为与急性心肌梗死鉴别的重要手段。

(二) 超声心动图

可识别真、假腔或查获主动脉的内膜裂口下垂物,其优点是可在床旁检查,敏感性为59%～85%,特异性为63%～96%。经食管超声心动图检测更具优势,敏感性可达98%～99%,特异性为94%～97%,但对局限于升主动脉远端和主动脉弓部的病变因受主气道内空气的影响,超声探测可能漏诊。

(三) CT血管造影及磁共振血管造影

均有很高的诊断价值,其敏感性与特异性可达98%左右。

(四) 数字减影血管造影(DSA)

对Ⅲ型主动脉夹层的诊断价值可与主动脉造影媲美,而对Ⅰ、Ⅱ型的分辨力较差。

【诊断与鉴别诊断】

根据急起胸背部撕裂样剧痛、伴有虚脱表现但血压下降不明显甚至增高、脉搏速弱甚至消失或两侧肢体动脉血压明显不等、突然出现主动脉瓣关闭不全或心脏压塞体征、急腹症或神经系统障碍、肾功能急剧减退伴血管阻塞现象等临床表现,即应考虑主动脉夹层的诊断。随即运用超声、CT、MRI等诊断手段进行诊断并予以快速处理,以降低死亡率。

由于本病的急性胸痛为首要症状,鉴别诊断主要考虑急性心肌梗死和急性肺栓塞。此外,因可产生多系统血管的压迫,导致组织缺血或夹层破入某些器官,引发多种症状。因而从病史、体检的全面分析,注意与各相关系统类似表现的疾病进行鉴别显得格外重要。例如其他原因引起的主动脉瓣关闭不全及充血性心衰、脑血管意外、急腹症和肾功能不全等。

【治疗】

本病系危重急诊,死亡率高,如不处理约3%猝死,两天内死亡约占37%～50%甚至72%,一周内60%～70%甚至91%死亡,Ⅲ型较Ⅰ、Ⅱ型预后好。

(一) 即刻处理

严密监测血流动力学指标,包括血压、心率、心律及出入液量平衡;凡有心衰或低血压者还应监测中心静脉压、肺毛细血管楔压和心排血量。

绝对卧床休息,强效镇静与镇痛,必要时静脉注射较大剂量吗啡或冬眠治疗。

(二) 随后的治疗决策应按以下原则

1. 急性期患者无论是否采取介入或手术治疗均应首先给予强化的内科药物治疗。

2. 升主动脉夹层特别是波及主动脉瓣或心包内有渗液者宜急诊外科手术。

3. 降主动脉夹层急性期病情进展迅速,病变局部血管直径≥5cm或有血管并发症者应争取介入治疗置入支架(动脉腔内隔绝术)。夹层范围不大无特殊血管并发症时,可试行内科药物保守治疗,若一周不缓解或发生特殊并发症,如血压控制不佳、疼痛顽固、夹层扩展或破裂,出现神经系统损害或证明有膈下大动脉分支受累等,应立即行介入或手术治疗。

(三) 药物治疗

笔记

1. **降压** 迅速将收缩压降至<100～120mmHg(13.3～16kPa)或更低,可静滴硝普钠。

2. **β受体拮抗剂** 减慢心率至60～70次/分及降低左心室张力和收缩力，以防止夹层进一步扩展。β受体拮抗剂经静脉给药作用更快。

（四）介入治疗

继1994年国外首次报告以后，1998年开始国内各大医院陆续开展导管介入术治疗主动脉夹层。在主动脉内置入带膜支架，压闭撕裂口，扩大真腔。目前，此项措施已成为治疗大多数降主动脉夹层的优选方案，不仅疗效明显优于传统的内科保守治疗和外科手术治疗，且避免了外科手术的风险，术后并发症大大减少，总体死亡率也显著降低。

（五）外科手术治疗

修补撕裂口，排空假腔或人工血管移植术。手术死亡率及术后并发症发生率均很高。仅适用于升主动脉夹层及少数降主动脉夹层有严重并发症者。

第二节 闭塞性周围动脉粥样硬化

周围动脉病（peripheral arterial disease，PAD）一般是指由于动脉粥样硬化致下肢或上肢动脉血供受阻，从而产生肢体缺血症状与体征。多数在60岁后发病，男性明显多于女性。在美国>70岁人群的患病率>15%～20%。

【病因与发病机制】

引起冠状动脉粥样硬化的危险因素通常也会引发本病。发病机制参见本篇第四章动脉粥样硬化。吸烟使发病增加2～5倍，糖尿病使发病增加2～4倍。血脂异常、高血压和高半胱氨酸血症也可致发病增加且病变广泛。纤维蛋白原、C反应蛋白增高也易增加发病。

【病理生理】

产生肢体缺血症状的主要病理生理机制是肢体的血供调节功能减退，包括动脉管腔斑块增厚及狭窄的进展速度与程度、出血或血栓形成和侧支循环建立不足、代偿性血管扩张不良、NO产生减少、对血管扩张剂反应减弱和循环中血栓烷、ATⅡ、内皮素等血管收缩因子增多以及一些血液流变学异常，由此导致血供调节失常和微血栓形成。在骨骼肌运动时耗氧量增加而上述调节功能减退，以致出现氧的供需平衡失调，从而诱发缺血症状。缺氧时的低氧代谢增加了乳酸的积聚也可加重疼痛症状。

【临床表现】

本病下肢受累远多于上肢，病变累及主-髋动脉者占30%，股-腘动脉者80%～90%，而胫-腓动脉受累者约40%～50%。

（一）症状

主要和典型的症状是间歇性跛行（intermittent claudication）和静息痛；肢体运动后引发局部疼痛、紧束、麻木或无力，停止运动后即缓解为其特点。疼痛部位常与病变血管相关；臀部、髋部及大腿部疼痛导致的间歇跛行常提示主动脉和髂动脉部分阻塞。临床最多见的小腿疼痛性间歇性跛行常为股、腘动脉狭窄。踝、趾间歇性跛行则多为胫、腓动脉病变。病变进一步加重以致血管闭塞时，可出现静息痛。

（二）体征

1. 狭窄远端的动脉搏动减弱或消失、狭窄部位可闻及收缩期杂音，若远端侧支循环形成不良致舒张压很低则可为连续性杂音。

2. 患肢温度较低及营养不良，皮肤薄、亮、苍白，毛发稀疏，趾甲增厚，严重时有水肿、坏疽与溃疡。

3. **肢体位置改变测试** 肢体自高位下垂到肤色转红时间>10秒和表浅静脉充盈时间>15秒，提示动脉有狭窄及侧支形成不良。反之，肢体上抬60°角，若在60秒内肤色转白也提示有动

笔记

脉狭窄。

【辅助检查】

（一）踝肱指数（ankle-brachial index，ABI）测定

踝肱指数也称踝臂指数，是临床上最简单和常用的检查方法，为踝动脉收缩压与肱动脉收缩压的比值，正常值≥1，<0.9为异常，敏感性达95%；<0.5为严重狭窄。但严重狭窄伴侧支循环形成良好时可呈假阴性。

（二）节段性血压测量

在下肢不同动脉供血节段用多普勒装置测压，如发现节段间有压力阶差则提示其间有动脉狭窄存在。

（三）运动平板负荷试验

以缺血症状出现的运动负荷量和时间客观评价肢体的血供状态，有利于定量评价病情及治疗干预的效果。

（四）多普勒血流速度曲线分析及多普勒超声显像

随动脉狭窄程度的加重，血流速度曲线会趋于平坦，结合超声显像则结果更可靠。

（五）磁共振血管造影和CT血管造影

具有确诊价值。

（六）动脉造影

可直观显示血管病变及侧支循环状态，可对手术或经皮介入的治疗决策提供直接依据。

【诊断与鉴别诊断】

当患者有典型间歇性跛行的症状与肢体动脉搏动不对称、减弱或消失，再结合诸多危险因素的存在及上述某些辅助检查的结果，诊断并不困难。然而，有资料提示在确诊患者中有典型间歇性跛行症状者不足20%，应引起高度重视。按目前公认的Fontain分期可提示早期识别本病：Ⅰ期为无症状期：患肢怕冷、皮温稍低、易疲乏或轻度麻木，ABI为正常；Ⅱa期：轻度间歇性跛行，较多发生小腿肌痛；Ⅱb期：中、重度间歇性跛行，ABI 0.7～0.9；Ⅲ期：静息痛，ABI 0.4～0.7；Ⅳ期：溃疡坏死，皮温低，色泽暗紫，ABI<0.4。

本病主要应与多发性大动脉炎累及腹主动脉-髂动脉者及血栓栓塞性脉管炎（Buerger病）相鉴别。前者多见于年轻女性，活动期有全身症状，发热、血沉增高及免疫指标异常，病变部位多发，也常累及肾动脉而有肾性高血压。后者好发于青年男性重度吸烟者，累及全身中、小动脉，上肢也经常累及，常有反复发作浅静脉炎及雷诺现象。缺血性溃疡伴有剧痛应与神经病变与下肢静脉曲张所致溃疡鉴别。此外，应鉴别假性跛行如椎管狭窄、关节炎、骨筋膜间隔综合征等。

【治疗】

（一）内科治疗

积极干预发病相关的危险因素，戒烟、控制高血压、糖尿病及血脂异常等；清洁、保湿、防外伤，对有静息痛者可抬高床头，以增加下肢血流，减少疼痛。

1. 步行锻炼 鼓励患者坚持步行20～30分/次，每天尽量多次，可促进侧支循环的建立，也有认为每次步行时间应直至出现症状为止。

2. 抗血小板治疗 阿司匹林或氯吡格雷可抑制血小板聚集，对动脉粥样硬化病变的进展有效，有报告可降低与本病并存的心血管病死亡率25%。

3. 血管扩张剂的应用 无明确疗效。在运动状态下，狭窄远端阻力血管扩张使组织灌注压下降，而因肌肉运动所产生的组织间的压力甚至可超过灌注压，此时使用血管扩张剂将加剧这种矛盾。另外血管扩张剂会降低其他非狭窄血管压力，导致相对窃血现象，反而减少受累下肢血流量，加重缺血。对严重肢体缺血者静脉滴注前列腺素，对减轻疼痛和促使溃疡愈合可能有效。

笔记

4. 其他　抗凝药无效，溶栓剂仅用在急性血栓时。

（二）血运重建

经积极内科治疗后仍有静息痛、组织坏疽或严重生活质量降低致残者可作血运重建术治疗，包括导管介入治疗和外科手术治疗；前者有经皮球囊扩张、支架植入与激光血管成形术；外科手术有人造血管与自体血管旁路移植术。

【预后】

由于本病是全身性疾病的一部分，其预后与同时并存的冠心病、脑血管疾病密切相关。经血管造影证实，约50%有肢体缺血症状的患者同时有冠心病。寿命表分析（life table analysis）表明，间歇性跛行患者5年生存率为70%，10年生存率为50%，大多死于心肌梗死或猝死，直接死于周围血管闭塞的比例甚小。伴有糖尿病及吸烟患者预后更差，约5%患者需行截肢术。

第三节　静脉血栓症

肢体静脉可分为浅静脉与深静脉。下肢浅静脉包括大隐静脉、小隐静脉及其分支；下肢深静脉与大动脉伴行。下肢静脉系统疾病以静脉血栓最具临床意义。

【深静脉血栓形成】

深静脉血栓形成（deep venous thrombosis，DVT）是血液在深静脉内不正常凝结引起的病症，多发生于下肢，血栓脱落可引起肺栓塞（pulmonary embolism，PE），合称为静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）。

（一）流行病学、病因及发病机制

目前国内还缺乏关于DVT发病率的准确统计学资料；美国静脉血栓每年新发病例超过100万例。经典的血管内凝血发病机制认为本病主要由静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态引起。原发性因素包括抗凝血酶缺乏、先天性异常纤维蛋白原血症、高同型半胱氨酸血症、S蛋白缺乏、C蛋白基因突变、V因子Leiden突变、Ⅻ因子缺乏、凝血酶原基因突变、溶酶原缺乏等。继发性因素包括肥胖、吸烟、创伤、骨折、手术、制动、口服避孕药、妊娠、产后、肾病综合征、糖尿病、心力衰竭、恶性肿瘤化疗、中心静脉置管、脑卒中、脊髓损伤、长途航空旅行等。

（二）病理

深静脉血栓形成主要是由于血液淤滞及高凝状态所引起，所以血栓与血管壁仅有轻度粘连，容易脱落成为栓子而形成肺栓塞。同时深静脉血栓形成使血液回流受到明显的影响，导致远端组织水肿及缺氧，形成慢性静脉功能不全综合征。

（三）临床表现

患者主要症状为患肢肿胀、疼痛，活动后加重，抬高患肢可好转。偶有发热、心率加快。相关的体征有血栓远端肢体或全肢体肿胀是主要特点，皮肤多正常或轻度淤血，重症可呈青紫色，系静脉内淤积的还原血红蛋白所致，称之为蓝色炎性疼痛症。有时髂、股深静脉血栓形成后腿部明显水肿使组织内压超过微血管灌注压而导致局部皮肤发白，称之为白色炎性疼痛症，并可伴有全身症状，又称中央型深静脉血栓形成。血栓发生在小腿肌肉静脉丛时，可出现血栓部位压痛，偶有腓肠肌局部疼痛及压痛、发热、肿胀等，又称周围型深静脉血栓形成。当发病后期血栓机化后，可出现静脉功能不全、浅静脉曲张、色素沉着、溃疡、肿胀等，称为血栓栓塞后综合征（post-thrombosis syndrome，PTS）。

由于锁骨下静脉穿刺及置管操作日益增多，上肢静脉血栓形成病例也日渐增多，波及上肢的症状体征与下肢者相同。

临床上有些患者可以没有局部症状，而以肺栓塞为首发症状（参见本书第二篇第十章肺血栓栓塞症）。

笔记

(四)诊断

结合临床表现诊断一般不困难,可应用以下的诊断方法。

1. **静脉压测定** 患肢静脉压升高,提示测压处近心端静脉有阻塞。

2. **超声** 二维超声显像可直接见到大静脉内的血栓,配合彩色多普勒超声检查测算静脉内血流速度,并观察对呼吸和压迫动作的正常反应是否存在。此种检查对近端深静脉血栓形成的诊断阳性率可达95%;而对远端者诊断敏感性仅为50%~70%,但特异性可达95%。

3. **放射性核素检查** ^{125}I纤维蛋白原扫描偶用于本病的诊断。与超声检查相反,本检查对腓肠肌内的深静脉血栓形成的检出率可高达90%,而对近端深静脉血栓诊断的特异性较差。本检查的主要缺点是注入放射性核素后需要滞后48~72小时方能显示结果。

4. **阻抗容积描记法**(impedance plethysmography,IPG)**和静脉血流描记法**(phleborheography,PRG) 前者应用皮肤电极,后者采用充气袖带测量在生理变化条件下静脉容积的改变。当静脉阻塞时,随呼吸或袖带充、放气而起伏的容积波幅度小。这种试验对近端深静脉血栓形成诊断的阳性率可达90%,对远端者诊断敏感性明显降低。

5. **CT静脉造影**(computed tomo-venography,CTV) 可同时检查腹部、盆腔和下肢深静脉血栓情况。

6. **深静脉造影** 从足部浅静脉内注入造影剂,在近心端使用压脉带,很容易使造影剂直接进入深静脉系统,如果出现静脉充盈缺损,即可作出定性及定位诊断。

(五)治疗

治疗深静脉血栓形成的主要目的是预防肺栓塞,特别是病程早期,血栓松软与血管壁粘连不紧,极易脱落,应采取积极的治疗措施。

1. **卧床** 抬高患肢超过心脏水平,直至水肿及压痛消失。

2. **抗凝** 防止血栓增大,并可启动内源性溶栓过程。肝素5000~10 000IU一次静脉注射,以后以1000~1500IU/h持续静脉滴注,其滴速以激活的部分凝血活酶时间(APTT)2倍于对照值为调整指标。随后肝素间断静注或低分子肝素皮下注射均可。用药时间一般不超过10天。

华法林在用肝素后1周内开始或与肝素同时开始使用,与肝素重叠用药4~5天。调整华法林剂量的指标为凝血酶原时间国际标准化比值(INR)维持在2.0~3.0。

急性近端深静脉血栓形成抗凝治疗至少持续6~12个月以防复发。对复发性病例或恶性肿瘤等高凝状态不能消除的病例,抗凝治疗的持续时间可无限制。长期抗凝治疗的患者,应定期进行监测INR。

孤立的腓肠肌部位的深静脉血栓形成发生肺栓塞的机会甚少,可暂不用抗凝治疗,密切观察。如有向上发展趋势再考虑用药。

新型口服抗凝药利伐沙班(rivaroxaban)作为Xa因子抑制剂新近被推荐用于治疗成人DVT以及预防复发性DVT,可以作为华法林的替代药物治疗。

3. **溶栓治疗** 溶栓药物治疗早期DVT是否能减少PTS的发生目前尚有争议,但对血栓形成早期也有一定的效果,应限于某些较严重的髂-股静脉血栓患者。

4. 如因出血倾向而不宜用抗凝治疗者,或深静脉血栓进展迅速已达膝关节以上者,预防肺栓塞可用经皮穿刺作下腔静脉滤器放置术。

(六)预防

为避免肺栓塞的严重威胁,对所有易发生深静脉血栓形成的高危患者均应提前进行预防。股骨头骨折、较大的骨科或盆腔手术、中老年人如有血黏度增高等危险因素者,在接受超过1小时的手术前大多采用小剂量肝素预防。术前2小时皮下注射肝素5000IU,以后每8~12小时1次直至患者起床活动。急性心肌梗死用肝素治疗也同时对预防静脉血栓形成有利。华法林和其他同类药物也可选用。

笔记

阿司匹林等抗血小板药物无预防作用,对于有明显抗凝禁忌者,可采用保守预防方法,包括早期起床活动,穿弹力长袜。定时充气压迫腓肠肌有较好的预防效果,但患者多难以接受。

【浅静脉血栓形成】

由于本症不致造成肺栓塞和慢性静脉功能不全,因此在临床上远不如深静脉血栓形成重要。本症是血栓性浅静脉炎的主要临床表现,在曲张的静脉中也常可发生。本症多伴发于持久、反复静脉输液,尤其是输入刺激性较大的药物时。由于静脉壁有不同程度的炎性病变,腔内血栓常与管壁粘连,不易脱落。有文献报道本病约有11%其血栓可蔓延,导致深静脉血栓。

游走性浅静脉血栓往往是恶性肿瘤的征象,也可见于脉管炎如闭塞性血栓性脉管炎。

本症诊断较容易:沿静脉走向部位疼痛、发红,局部有条索样或结节状压痛区。

治疗多采取保守支持疗法:①去除促发病因,如停止输注刺激性液体,去除局部静脉置管的感染因素;②休息、患肢抬高、热敷;③止痛:可用非甾体抗炎药;④由于本病易复发,宜穿循序减压弹力袜;⑤对大隐静脉血栓患者应严密观察,应用多普勒超声监测;若血栓发展至股-隐静脉连接处时,应使用低分子肝素抗凝或做大隐静脉剥脱术或隐股静脉结合点结扎术,以防深静脉血栓形成。

(张瑞岩)

笔记



第十三章 心血管神经症

传统意义上心血管神经症(cardiovascular neurosis)是指以心血管疾病的有关症状为主要表现的临床综合征。大多发生于中、青年,20～50岁较多见;女性多于男性,尤多见于更年期妇女。临床上无器质性心脏病的证据。事实上近年来认识到心血管疾病可以和精神心理问题共存,两种疾病互为因果并且相互影响。这类患者由于临床症状多变,临床表现不典型,尽管进行了大量的客观检查,甚至进行了过度的干预,由于合并精神心理问题,患者难以实现真正意义上的康复,反复就诊,严重影响患者正常的生活和工作,甚至增加心血管事件的风险,应该引起临床工作者的重视。

【病因和发病机制】

心血管神经症病因尚不清楚,可能与神经类型、环境因素和性格有关。患者神经类型常为抑郁、焦虑、忧愁型。当精神上受到外界环境刺激,或工作紧张、压力较大,难以适应时可能导致发病。部分患者缺乏对心脏病的认识,对疑似症状产生过度忧虑而诱发本症。发病过程中常有神经系统和内分泌系统功能失调,交感神经功能亢进,交感与副交感神经功能失平衡。患者心率在静脉滴注异丙肾上腺素时常比一般人增快明显;有时可伴有高动力循环的表现,如动脉搏动增强、左心室射血速度增快等;也可出现对运动、心理学测试或疼痛刺激的异常反应。

精神心理问题可以通过导致血管内皮功能异常、促进炎症反应及血小板聚集、诱发凝血功能异常、促发心律失常、加速动脉粥样硬化发展、不良行为增加(包括吸烟、缺乏体育锻炼、治疗依从性差等)等导致心血管疾病发生风险增加。

【临床表现】

心血管神经症患者主诉较多,而且多变,症状之间缺乏内在联系。可表现如下。

(一)心悸

自觉心脏搏动增强,常在紧张或疲劳时加重。

(二)呼吸困难

胸闷,呼吸不畅,常感觉空气不够要打开窗户或要求吸氧。不少患者经常做深呼吸或叹息样呼吸动作来缓解症状,导致过度换气,引起呼吸性碱中毒,使症状加重。

(三)心前区痛

疼痛部位不固定,多为心前区;疼痛发作与劳力活动无关,多数发生在静息状态时;疼痛性质常描述为针刺样、牵扯样或刀割样;持续时间长短不等,一般较长;含服硝酸甘油不能缓解疼痛。

(四)自主神经功能紊乱症状

失眠、多梦、焦虑、食欲不振、头晕、耳鸣多汗、手足发冷、双手震颤、尿频、大便次数增多或便秘等。

与较多的症状不相适应,体格检查缺乏有重要病理意义的阳性体征。可发现心率增快,心音增强,可有短促收缩期杂音或期前收缩,血压轻度升高,腱反射较活跃。心脏相关辅助检查未见明确异常。

心血管疾病合并精神心理问题者有明确的心血管疾病如心绞痛、心力衰竭的临床表现,同时存在抑郁、不安、压抑、焦躁不安、易怒、易疲劳等心血管疾病难以解释的躯体症状。亦可有急性发作,如惊恐障碍,表现为胸痛、心悸、呼吸困难、头晕、头痛、出汗发抖等,通常在10～20分钟达高峰,而无明确心脏、呼吸、神经系统可以支持上述临床表现的器质性病变证据。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

根据心血管神经症的临床表现，一般不难作出诊断。必须注意排除器质性心脏病，避免误诊。需要与心绞痛、甲状腺功能亢进、心肌炎、二尖瓣脱垂综合征及嗜铬细胞瘤等进行鉴别。

器质性心血管疾病患者可能合并精神心理问题，临床医生需要注意识别，精神心理问题可以混淆对器质性心脏病严重程度的评估。

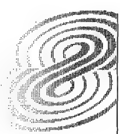
【治疗】

心血管神经症以心理治疗为主，药物治疗为辅。首先应耐心倾听病史，了解可能的发病原因和有关因素，进行仔细的体格检查和必要的实验室检查，解除患者疑虑。然后通俗易懂地讲解疾病性质，可以用一些暗示性语言帮助患者解除顾虑。鼓励患者调整心态，安排好作息时间，适量进行文娱、旅游和体育活动。过度换气患者可辅导其采用腹式呼吸松弛疗法。对于心血管神经症患者合并高血压、高血脂等心血管危险因素而无明确器质性病变者，应该积极进行危险因素干预。

无论心血管神经症还是器质性心血管疾病合并精神心理问题者，提倡双心医学的治疗模式。在积极合理治疗合并的心血管器质性疾病同时，焦虑症状明显的患者可选用抗焦虑药物，如苯二氮䓬类抗焦虑药氯硝西泮、劳拉西泮等。伴有抑郁的患者可选用三环类抗抑郁药阿米替林、多塞平或选用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂如氟西汀、舍曲林等。目前认为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂对心血管系统副作用较小，安全性高于三环类抗抑郁药物。但该类药物起效较慢，一般2周开始有效，可以考虑作为伴有抑郁患者的首选。失眠严重患者酌情使用咪达唑仑或佐匹克隆等。同时应该考虑进行精神心理行为治疗，如心理疏导、行为矫正、生物反馈治疗等。

（霍　勇）

笔记



参考文献

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
2. 陈灏珠，林果为. 实用内科学. 第13版. 北京：人民卫生出版社，2009.
3. 葛均波. 现代心脏病学. 上海：复旦大学出版社，2011.
4. McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J, 2012, 33: 1787-1847.
5. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J, 2012, 33: 2569-2619.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2012, 60: 1581-1598.
7. 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010. 中华心血管病杂志，2011，39：579-614.
8. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: e212-e260.
9. Baumgarter H, Bonhoeffer DE, Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J, 2010, 31: 2915-2957.
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J, 2012, 33: 2451-2496.
11. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). Eur Heart J, 2009, 30: 2369-2413.

笔记

第四篇 消化系统疾病

第一章 总 论

由口腔、食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、结直肠、肛门、肝、胆囊、胆道及胰腺构成了体内拥有最多脏器的消化系统，这些脏器的疾病常见且相互关联，有些临床表现纷繁复杂，在就诊初期定位及定性不甚明确，在由表入里、由此及彼、去粗取精、去伪存真的诊治过程中，医生需要具备坚实的、不断更新的消化生理、生化、病理生理、药理、内镜和血管介入知识，需要更强的逻辑思维，需要丰富的社会、人文知识及为患者服务的技能。消化系统疾病危急重症多，在化险为夷的紧急关头，医生高度的责任感、健康的体魄、良好的心理素质及娴熟的医疗技术都甚为重要。

第一节 常见疾病相关的消化生理、生化功能

【生理性食管抗反流防御机制】

生理状况下，吞咽时，食管下括约肌（lower esophageal sphincter，LES）松弛，食物得以进入胃内；非吞咽情况下，也可发生一过性 LES 松弛，出现少量、短暂的胃食管反流，由于下述抗反流机制的存在，避免了胃食管反流的发生。

1. **抗反流屏障** 是食管和胃交接的解剖结构，包括 LES、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角等（图 4-1-1）。LES 是食管末端约 3～4cm 长的环形肌束，其收缩产生的食管胃连接处的高压带，可防止胃内容物反流入食管。

2. **食管清除作用** 正常情况下，一旦发生胃食管反流，大部分反流物通过 1～2 次食管自发和继发的蠕动性收缩将反流物排入胃内，即食管廓清。剩余反流物则由唾液冲洗及中和。

3. **食管黏膜屏障** 反流物进入食管后，食管黏膜屏障凭其上皮前黏液及 HCO_3^-、复层鳞状

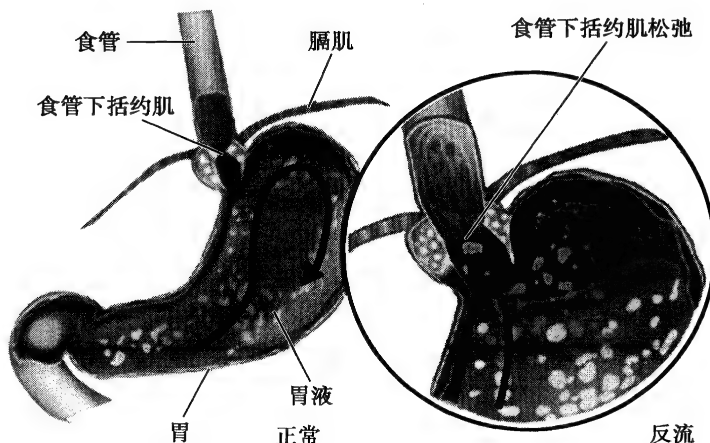


图 4-1-1 食管下括约肌

笔记

上皮以及黏膜下丰富的血液供应，抵抗反流物对食管黏膜的损伤。

【胃黏膜屏障】

胃黏膜上皮向内凹陷，形成胃腺（图 4-1-2）。幽门腺（pyloric gland）分布于胃窦及幽门部，呈分支较多而弯曲的管状黏液腺，内有较多内分泌细胞，是分泌黏液及促胃液素的主要腺体。胃底腺（oxyntic gland）分布于胃底和胃体部，分支少，由主细胞、壁细胞、颈黏液细胞及内分泌细胞组成，是分泌胃酸、胃蛋白酶及内因子的主要腺体，也称泌酸腺。贲门腺分布于胃贲门附近，单管腺，主要分泌黏液。

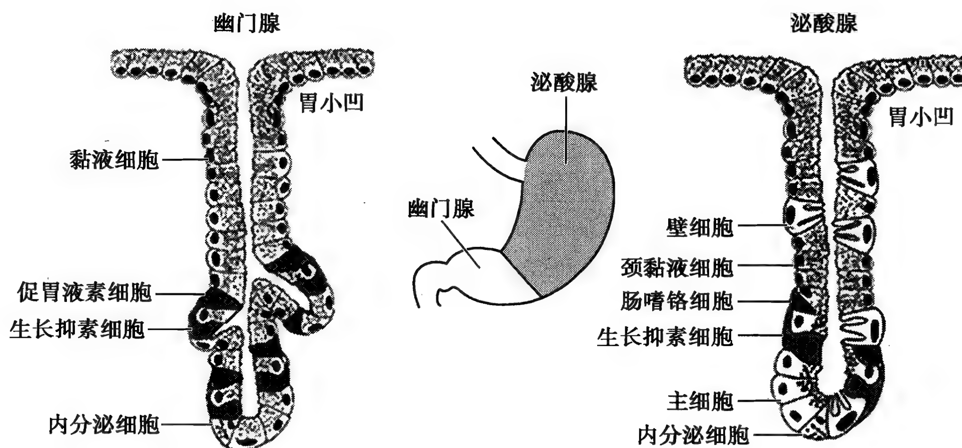


图 4-1-2 胃腺

胃液 pH 约为 0.9～1.5，正常人分泌量为 1.5～2.5L/d，在酸性环境下胃蛋白酶原被激活。此外，胃黏膜经常与各种病原微生物、有刺激的、损伤性的物质接触，但胃黏膜却能保持本身完整无损，使胃腔与胃黏膜内的 H^+浓度维持在 1000 倍之差的高梯度状态，这与胃黏膜屏障所涉及的三个层面有关（图 4-1-3）。

1. **上皮前** 由覆盖于胃黏膜上皮细胞表面的一层约 0.5mm 厚的黏液凝胶层及碳酸氢盐层构成，能防止胃内高浓度的盐酸、胃蛋白酶、病原微生物及其他有刺激的甚至是损伤性的物质对胃上皮细胞的伤害，保持酸性胃液与中性黏膜间高 pH 梯度。

2. **上皮细胞** 上皮细胞顶面膜及细胞间的紧密连接对酸反弥散及胃腔内的有害因素具有屏障作用。它们再生速度很快，约每隔 2～3 天更换 1 次，在其受到损伤后，可很快修复。上皮细胞可以产生炎症介质，其间有上皮间淋巴细胞，是黏膜免疫的重要组成部分。

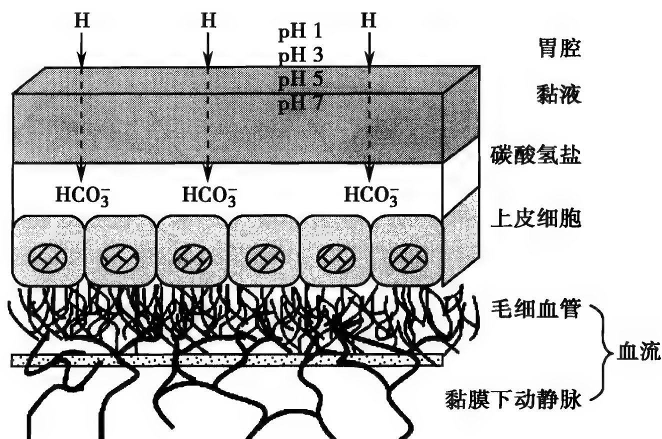


图 4-1-3 胃黏膜屏障模式图

笔记

3. 上皮后 胃黏膜细胞内的糖原储备量较少，在缺氧状态下产生能量的能力也较低。因此要保持胃黏膜的完整无损，必须供给它足够的氧和营养物质。胃黏膜丰富的毛细血管网为上皮细胞旺盛的分泌功能及自身不断更新提供足够的营养，也将局部代谢产物及反渗回黏膜的盐酸及时运走，胃黏膜的健康血液循环对保持黏膜完整甚为重要。此外，间质中的炎症细胞在损伤愈合中亦具有积极意义。

前列腺素、一氧化氮、表皮生长因子、降钙素基因相关肽、蛋白酶活化受体、过氧化物酶增殖活化受体及辣椒素通路等分子群参与了复杂的胃黏膜屏障功能调节。前列腺素 E 对胃黏膜细胞具有保护作用，能促进黏膜的血液循环及黏液、碳酸氢盐的分泌，是目前认识较为充分的一个黏膜保护性分子。

【胃酸的分泌与调节】

胃窦从食物感受到的信息促使幽门腺的 G 细胞分泌促胃液素，大部分促胃液素经循环以内分泌的方式作用于胃体的肠嗜铬细胞，刺激其分泌组胺，组胺及少量促胃液素通过组胺 H_2 或缩胆囊素-B 受体共同促进胃体壁细胞合成及分泌盐酸。胃窦 D 细胞分泌的生长抑素对上述过程中涉及的三种细胞均有负性调控作用（图 4-1-4）。

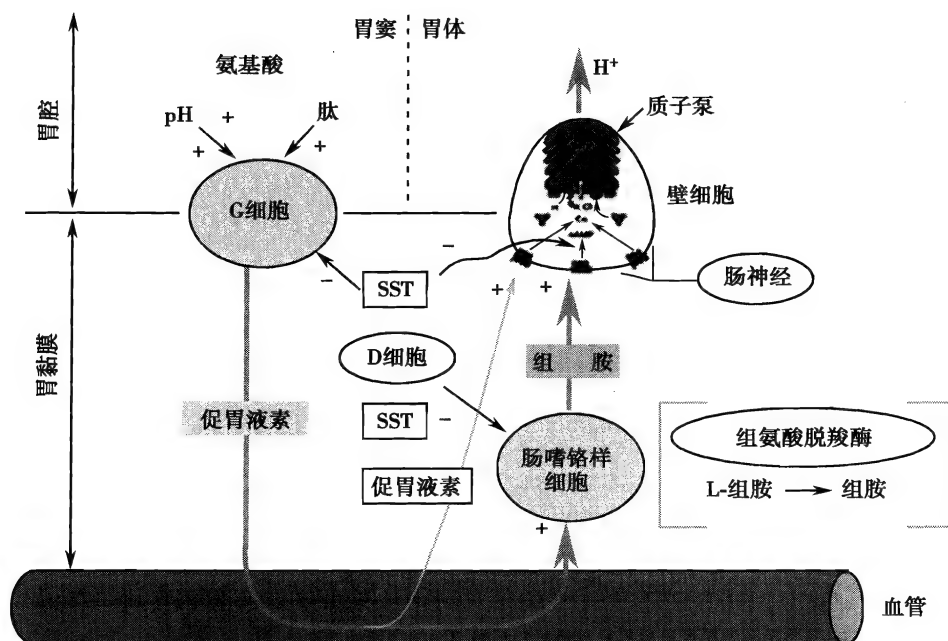


图 4-1-4 胃酸合成、分泌的调节

胃壁细胞分泌盐酸的过程大致可分为 3 个主要步骤：①组胺、乙酰胆碱和促胃液素刺激壁细胞上的各自受体；②壁细胞内，在 cAMP 或钙离子介导下生成氢离子；③存在于壁细胞分泌小管和囊泡内的 H^+-K^+-ATP 酶，又称质子泵将 H^+ 从壁细胞逆浓度梯度泵入胃腔。此外，来自肠神经系统的乙酰胆碱通过神经内分泌的方式影响壁细胞、G 细胞和 D 细胞的功能状态，其对胃酸分泌的综合调节作用变化甚大。

【肠道屏障】

肠道在接触大量的食物和肠腔内微生物共生的过程中，其屏障防御体系起了重大的作用，可有效地阻挡肠道内 500 多种、浓度高达约 10^{11} 个/毫升的肠道内寄生菌及其毒素向肠腔外组织、器官移位，防止机体受内源性微生物及其毒素的侵害。肠道屏障是指肠道能够防止肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环的结构和功能的总和，由机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障与肠蠕动共同构成。

笔记

1. 机械屏障 是指肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接与菌膜三者构成的完整屏障，在执行肠屏障功能中最为重要。

2. 化学屏障 由肠黏膜上皮分泌的黏液、消化液及肠腔内正常寄生菌产生的抑菌物质构成。

3. 免疫屏障 由肠相关淋巴组织、肠系膜淋巴结、肝脏 Kupper 细胞和浆细胞产生的分泌型抗体（sIgA）及免疫细胞分泌的防御素等构成。

4. 生物屏障 指对外来菌株有定植抵抗作用的肠内正常寄生菌群。

5. 肠蠕动 肠蠕动如同肠道的清道夫，肠梗阻、肠麻痹等情况下，常伴有小肠细菌过生长。

胃酸和胆盐可灭活经口进入肠道的大量细菌。肠道菌群与机体的诸多疾病有关，其菌群谱呈明显的个体化特征，被称之为人体的第二指纹。可大致分为：①益生菌：主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等厌氧菌，常紧贴黏液层，是人体健康不可缺少的要素，可以合成各种维生素，参与食物的消化，促进肠道蠕动，阻止致病菌与肠上皮细胞的接触（图 4-1-5），分解有害、有毒物质等；②条件致病菌：如大肠杆菌、肠球菌等具有双重作用的细菌，在正常情况下对健康有益，一旦增殖失控，或从肠道转移到身体其他部位，就可能引发疾病；③有害菌：如痢疾杆菌、沙门氏菌等，数量一旦失控大量生长，就会引发多种疾病，或者影响免疫系统的功能。

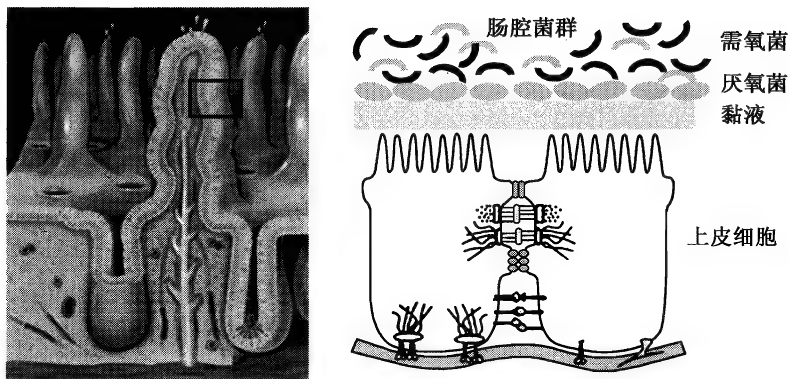


图 4-1-5 肠黏膜屏障（右图为左图方块中的模式图）

肠道是人体重要的外周免疫器官，肠相关淋巴组织由上皮间淋巴细胞、固有层淋巴细胞及派尔集合淋巴结（Peyer patch）构成，在天然免疫及获得性免疫中发挥重要作用。肠黏膜的天然免疫是机体先天所具备的，其作用迅速，防御机制多样，但缺乏免疫记忆性，对同一病原的多次刺激反应雷同。参与的效应细胞包括：肠黏膜上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞、嗜酸细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞等，这些细胞上的结构识别受体识别病原后，迅速启动天然免疫应答，核因子-κB（NF-κB）是重要的炎症反应的枢纽分子。肠道的获得性免疫由特异性淋巴细胞识别外源性抗原后开始启动，经淋巴细胞增生和分化成效应细胞后发挥功能。具有起效慢，但具有免疫记忆性、特异性等特点，因而它具有扩大天然免疫和增强其功能的作用。防御素是富含半胱氨酸的阳离子短肽（15 ~ 20 个氨基酸残基），通过其电子吸引力穿透微生物细胞膜，使胞质外溢，因而具有很强的抗细菌、真菌和病毒的作用。

肠道可以产生多种胃肠多肽如缩胆囊素、生长抑素、肠血管活性多肽、P 物质等，这些胃肠多肽对肠道的分泌、动力、物质转运、免疫及肠上皮细胞的修复具有重要而复杂的调节作用。

【主要营养物质的消化、吸收及肝脏的代谢作用】

1. 糖 食物淀粉经过胰淀粉酶水解成双糖后，在小肠上皮细胞刷状缘的双糖酶的作用下，被消化为单糖，由小肠吸收入血，一部分为机体供能，另一部分则以糖原的方式贮存于肌肉及肝脏。肌糖原主要供肌肉收缩之急需；肝糖原则是稳定血糖的一个重要方式，这对大脑及红细胞

笔记

尤为重要。当血糖浓度下降时，肝糖原分解成葡萄糖，释放入血中，以补充血糖。当禁食>10小时，储备的肝糖原大部分被消耗，肝脏可将体内的部分蛋白质和脂肪合成为葡萄糖和肝糖原，此即糖异生作用。小肠对营养物质吸收障碍会引起营养不良，反之对糖吸收过度则会导致肥胖。当肝脏受损后，肝糖原的合成、分解以及糖异生功能受损，则血糖正常浓度难以维持，故慢性肝病容易合并糖尿病。

2. 脂肪 脂类在小肠经胆汁酸盐乳化后，被胰脂肪酶消化为甘油一脂、脂肪酸及胆固醇后，在空肠上段吸收入门静脉。在小肠上皮细胞的光面内质网内，长链脂肪酸及2-甘油一酯可被合成为甘油三酯，后者与载脂蛋白、磷脂及胆固醇结合成乳糜微粒，经淋巴管进入血液循环。真性乳糜腹水是小肠淋巴管破裂后所致。除小肠外，肝及脂肪组织也是合成甘油三酯的场所，其中肝脏尤为重要。进入肝脏的甘油一酯、脂肪酸及胆固醇可通过氧化分解，产生热量以供能，也可通过糖异生作用，将多余的脂肪转化为葡萄糖和糖原。各种原因所致的脂类吸收异常、肝细胞甘油三酯合成增加及甘油三酯运出肝细胞减少是导致脂肪肝发生的重要病理生理环节。

3. 蛋白质 蛋白质在胃液和胰液蛋白酶的水解下，1/3水解为氨基酸，2/3为寡肽，小肠上皮细胞刷状缘的寡肽酶可将寡肽最后水解为氨基酸，通过小肠上皮细胞的氨基酸载体蛋白的主动转运将其随Na^+转运入细胞，γ-谷氨酰基循环促进了氨基酸进入小肠细胞的转运过程。经消化吸收的氨基酸(外源性)与体内组织蛋白质降解产生的氨基酸(内源性)混于一起，分布于体内各处，称为氨基酸代谢库，其主要功能是合成蛋白质与多肽。肝脏除了合成本身所需要的蛋白质外，还合成白蛋白、部分球蛋白、纤维蛋白原、凝血酶原及凝血因子等。氨基酸分解代谢主要通过：①脱氨基作用，可在体内大多数组织中进行，肝脏具有丰富的转氨酶，丙氨酸氨基转移酶具有肝特异性；②α-酮酸代谢，使脱氨基后的α-酮酸生成非必需氨基酸，转变为糖及脂类或氧化供能；③多数氨在肝中被合成尿素而解毒。未被充分消化的某些蛋白质具有抗原性，是导致过敏反应或加重肠黏膜免疫疾病的原因之一。肠道细菌对未被消化的蛋白质产生腐败作用，其多数产物对人体有害。当肝脏受到严重损害时，白蛋白的合成明显降低，是形成水肿或腹水的重要机制；肝细胞受到破坏时，血丙氨酸氨基转移酶将明显升高；清除氨的能力下降，血中的氨含量过高，是肝性脑病发生的重要机制。

【肝脏的代谢与解毒功能】

肝脏是体内以代谢与解毒功能为主的一个重要器官，主要涉及4种形式的生物化学反应：①氧化，如乙醇在肝内氧化为乙醚、乙酸、二氧化碳和水，又称氧化解毒；②还原，如三氯乙醛通过还原作用转化为三氯乙醇，失去催眠作用；③水解，水解酶将多种药物或毒物水解；④结合，是肝脏生物转化的最重要方式，使药物或毒物与葡萄糖醛酸、乙酰辅酶A、甘氨酸、3′-磷酸腺苷-5′-磷酸硫酸、谷胱甘肽等结合，便于从胆汁和尿中排出。由于肝内的一切生物化学反应，都需要肝细胞内各种酶系统参加。因此，在严重肝病或有门静脉高压、门-体静脉分流时，应特别注意药物选择，掌握剂量，避免增加肝脏负担及药物的不良反应。

【胆道的协调运动】

肝细胞分泌的胆汁进入微胆管后，依次流经Hering管、小叶间胆管、左右肝管、肝总管，肝总管与胆囊管汇合后形成胆总管，进入十二指肠。上述管道与胆囊共同构成了胆汁的收集、贮存和输送系统(图4-1-6)。Oddi括约肌位于胆、胰管末端和十二指肠乳头之间，具有调节胆囊充盈，控制胆汁、胰液流入十二指肠、阻止十二指肠液反流及维持胆胰系统正常压力等功能。

肝脏连续不断地分泌胆汁，但是只有在消化食物时，胆汁才直接排入十二指肠。在消化间期(空腹状态)，Oddi括约肌收缩，胆总管末端闭合，管腔内压力升高，胆囊壁舒张，胆汁被动流入并充盈胆囊，胆汁中的大部分水分和电解质被胆囊吸收，胆汁浓缩，容积减少，一般胆囊可容纳20～50ml胆汁。进食后，小肠分泌的缩胆囊素在促进胆囊收缩的同时，又使Oddi括约肌松弛，胆汁便被排入十二指肠。胆石随胆汁在胆道中流动时，可出现变化多端的临床表现，因此，在临

笔记

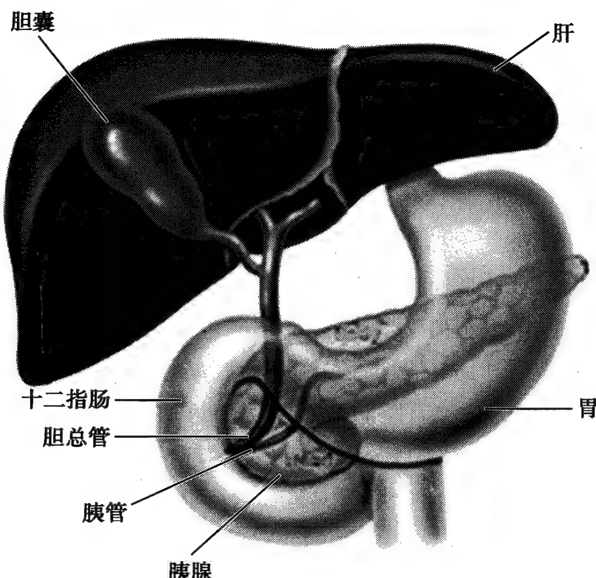


图 4-1-6　部分胆胰管系统

床处理胆道疾病时，需要灵活的思维才能遵循疾病的规律。由于胆总管的不可替代性，胆总管的疾病应尽可能采用微创的治疗方式。

【胰酶合成、活化及胰腺防止自身消化的生理机制】

生理情况下，多种无活性的胰酶原（胰蛋白酶原、淀粉酶原、脂肪酶原、弹性蛋白酶原、磷脂酶原、糜蛋白酶原、激肽释放酶原、羧肽酶原等）及溶酶体水解酶均在腺泡细胞粗面内质网合成，转运至高尔基器。溶酶体水解酶经糖基化及磷酸化后，通过与甘露糖-6 磷酸化受体特异性结合，被转运到溶酶体内。胰蛋白酶原则不与甘露糖-6 磷酸化受体结合。正是通过这两种不同的途径，同在粗面内质网合成的消化酶原和溶酶体水解酶被最终"分选"到不同的分泌泡内，分别形成了消化酶原颗粒和溶酶体。

腺泡细胞在各种生理刺激下，通过提升胞内钙离子浓度，促使酶原颗粒释放，经胰管、十二指肠乳头进入十二指肠，在肠激酶的作用下被激活，发挥其消化食物功能。由于胰蛋白酶可激活多种其他胰酶，因此，胰蛋白酶原活化为胰蛋白酶在多种胰酶级联激活中最为关键。生理状态下，从腺泡细胞分泌出的胰蛋白酶原在胰腺内可有微量激活，但胰腺间质细胞所产生的酶特异性抑制物（α_1-抗胰蛋白酶、α_2-巨球蛋白等）可使在胰腺内提前活化的胰蛋白酶迅速失活，避免发生自身消化。

第二节　消化系统重要诊疗技术

【内镜诊断】

（一）胃肠镜

胃镜是食管、胃、十二指肠疾病的最常用和最准确的检查方法，结肠镜则主要用于观察从肛门到回盲瓣的所有结直肠的病变（图 4-1-7）。内镜检查不仅能直视黏膜病变，还能取活检。随着内镜设备的不断改进，对病变的观察逐渐增加了色素对照、放大观察、窄带光成像及激光共聚焦内镜等技术，有效提高了早期肿瘤的检出率。

在胃肠镜检查时，可在严密的监护下，经静脉给予适量的速效镇静剂和麻醉剂，使患者在检查过程中没有恶心、呕吐、躁动等不配合现象；口腔分泌物少，比较清洁；胃肠蠕动减少，便于观察及活检病变。胃肠镜检查结束、患者苏醒后，通常没有不适感。

笔记

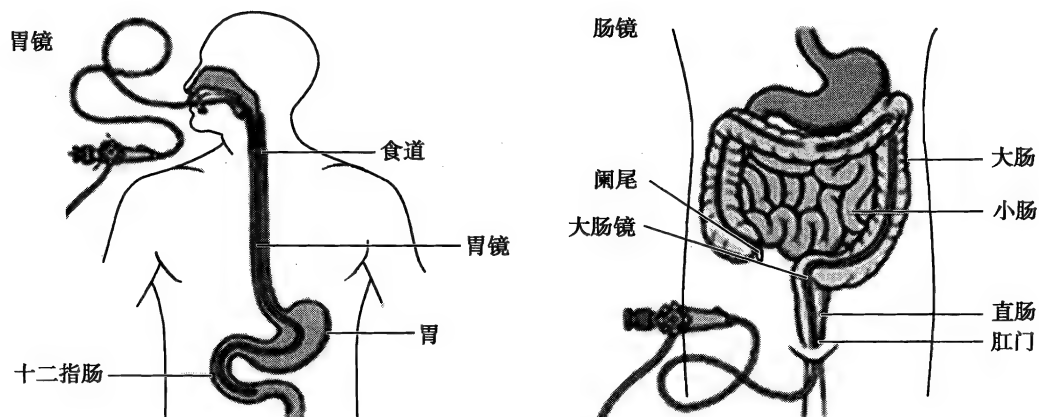


图 4-1-7 胃肠镜检查

在胃肠内镜的直视下,可对各种出血病变进行止血治疗;取出胃内异物;对较小的或有蒂的息肉等良性肿瘤可采用圈套、电凝等将其完整切除;对较大的良性肿瘤及早期癌,可根据情况行内镜下黏膜切除或剥离术。内镜治疗减少了很多原本需要进行的开腹手术,使治疗更为精准和微创,有利于减少并发症、医疗费用及住院日。

(二) 胶囊内镜

由胶囊、信号接收系统及工作站构成(图 4-1-8)。检查时,患者吞下一个含有微型照相装置的胶囊,随胃肠道蠕动,以 2 帧/秒的速度不间断拍摄,所获取的消化道腔内图像信息被同时传给信号接收系统,然后在工作站上读片。胶囊内镜能动态、清晰地显示小肠腔内病变,突破了原有的小肠检查盲区,且具有无痛苦、安全等优点,成为疑诊小肠疾病的一线检查方法。

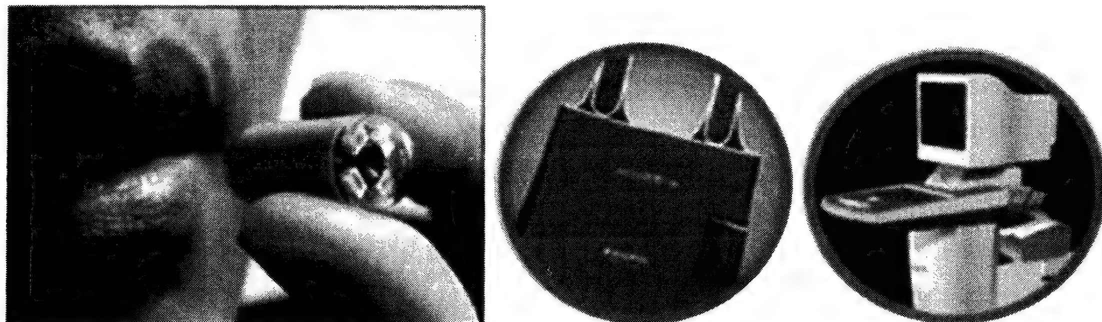


图 4-1-8 胶囊内镜检查

(三) 推进式小肠镜

与胶囊内镜不同的是,推进式小肠镜因具有吸引及注气的功能,对病变的观察更清晰,发现病变后可以取活检及内镜下治疗;但推进式小肠镜难以观察整个小肠,小肠病变的阳性检出率低于胶囊内镜;且由于检查耗时长,患者较痛苦。因此,多在胶囊内镜初筛发现小肠病变后,需要活检或内镜治疗时才采用推进式小肠镜。

(四) 经内镜逆行胰胆管造影

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)是在十二指肠镜直视下,经十二指肠乳头向胆总管或胰管内插入造影导管,逆行注入造影剂后,在 X 线下显示胆系和胰管形态的诊断方法(图 4-1-9)。除诊断外,目前 ERCP 技术已更多地用于治疗胆胰管疾病,治疗性 ERCP 包括内镜下乳头肌切开、胆总管取石、狭窄扩张、置入支架、鼻胆管引流术等,其微创、有效及可重复的优势减少了对传统外科手术的需求。

笔记

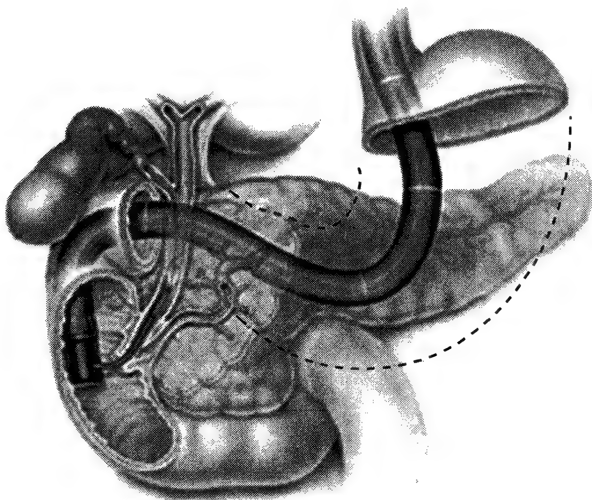


图 4-1-9 ERCP

（五）超声内镜（endoscopic ultrasonography，EUS）

将微型高频超声探头安置在内镜顶端或通过内镜孔道插入微型探头，在内镜下直接观察腔内病变同时进行实时超声扫描，了解病变来自管道壁的某个层次及周围邻近脏器的情况。与体表超声相比较，它缩短了超声源与成像器官之间的距离及声路，降低了声衰减，并排除了骨骼、脂肪、含气部位的妨碍，可以获得最清晰之回声成像。在 EUS 的引导下，可对病灶穿刺活检、肿瘤介入治疗、囊肿引流及施行腹腔神经丛阻断术。

【实验室检测】

（一）乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染的诊断

包括 HBV 的 5 项血清免疫标志（HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb）检测、血清病毒检测（HBV-DNA 定量检测、HBV 基因分型、HBV 耐药突变株检测）和组织病毒学检测（肝组织 HBsAg、HBcAg、HBV-DNA）。

常用 HBV 的 5 项血清免疫标志可以了解患者是否感染了 HBV 及复制状态，HBV-DNA 定量检测反映病毒复制水平，这两项检测常用于决定是否抗病毒治疗及疗效评价。

（二）幽门螺杆菌检测

幽门螺杆菌（helicobacter pylori，Hp）检测对于胃癌前疾病及病变、消化性溃疡、胃肠黏膜相关淋巴瘤等疾病的诊疗具有重要作用。

1. 非侵入性方法 常用^{13}C-或^{14}C-尿素呼气试验（Hp-urea breath test，Hp-UBT），该检查不依赖内镜，患者依从性好，准确性较高，为 Hp 检测的“金标准”方法之一，目前被广泛用于各医院。

2. 侵入性方法 主要包括快速尿素酶试验、胃黏膜组织切片染色镜检（如银染、改良 Giemsa 染色、甲苯胺蓝染色、免疫组化染色）及细菌培养等。其中胃黏膜组织切片染色镜检也是 Hp 检测的“金标准”方法之一。细菌培养则多用于科研。

（三）肝功能评估

1. 肝脏合成功能

（1）血清白蛋白：白蛋白仅由肝细胞合成，正常成人合成白蛋白 10～16g/d，血清白蛋白 35～55g/L，肝脏合成功能降低时，血清白蛋白明显降低。在病情稳定时，部分患者血清白蛋白测值尚在正常范围内，经历出血、感染、手术等事件后，血清白蛋白将显著降低，甚至难以恢复正常。

（2）血浆凝血因子：绝大部分凝血因子都在肝脏合成，其半衰期比白蛋白短得多，尤其是维生素 K 依赖因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）。因此在肝功能受损的早期，白蛋白尚在正常水平，维生素 K

笔记

依赖的凝血因子即有显著降低。凝血酶原时间测定(prothrombintime,PT)、部分活化凝血酶原时间测定及凝血酶时间测定是最常用的指标。

(3) 胆固醇:70%的内源性胆固醇在肝脏合成,肝合成功能受损时,血胆固醇水平将降低。

2. 肝细胞破裂 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)存在于肝细胞胞质中,当肝细胞膜破裂时,ALT及AST将明显升高,因此,是反映肝细胞损伤的重要指标。由于AST也存在于骨骼肌、肾脏、心肌等组织中。因此血中以AST升高为主,则不一定是肝细胞受损。AST在肝细胞内主要位于线粒体上,在ALT升高的同时,伴有明显的AST升高,提示肝细胞严重受损。严重肝炎时,转氨酶下降而胆红素升高,此"酶胆分离"现象,是肝细胞严重坏死的表现,病死率高达约90%。慢性肝病时,ALT和AST常呈轻、中度升高;肝硬化时,肝脏病理以肝纤维化、肝细胞萎缩为主,很多患者ALT及AST值正常。

3. 胆红素代谢 胆红素是血液循环中衰老的红细胞在肝脏、脾脏及骨髓的单核-吞噬细胞系统中分解和破坏的产物。总胆红素(total bilirubin,TB)包括非结合胆红素和结合胆红素两种形式。非结合胆红素是血红蛋白的代谢产物,肝细胞摄取后经与葡萄糖醛酸结合成水溶性的结合胆红素从胆道排出。上述的任何一个环节出现障碍,均可出现黄疸。血清胆红素测定有助于检出肉眼尚不能观察到的黄疸,常反映肝细胞损伤或胆汁淤积。尿胆红素阳性提示血中结合胆红素增高。肝脏不能处理来自肠道重吸收的尿胆原时,经尿液排出的尿胆原增加。

上述肝功指标与肝脏的健康与否并不完全平行,因此对肝功能的评估,应该结合患者的症状、体征、影像资料及病理综合判断,当确定有肝脏损伤及肝功能减退时,应注意寻找各种致病原因,并采用Child-Pugh评分(表4-1-1)对肝功进行分级评估,便于临床诊治决策。由于肝功分级可随病情而波动,应灵活运用。

表4-1-1 肝功Child-Pugh评分

观测指标	分数		
	1	2	3
肝性脑病(期)	无	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ
腹水	无	少	多
胆红素(μmol/L)	<34	34~51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
PT(>对照秒)	<4	4~6	>6

分级	评分	1~2年存活率(%)
A	5~6	100~85
B	7~9	80~60
C	10~15	45~35

【影像诊断】

(一) 超声(ultrasonography,US)

US可探查消化系统实质性脏器、胆道及腹腔内的病变,其无创、无射线、经济、方便、快速、可检测血流动力参数等优点使其在临床上广泛使用。但US对被气体或骨骼遮盖的组织或器官探查受限,图像较局限且不直观,非专业人员难以辨认,而且受操作者的技能或经验影响较大。

(二) 计算机断层扫描(computed tomography,CT)

CT增强扫描对于消化系统脏器小病灶、等密度病灶、需定位定性的病变以及血管性病变的诊断是必不可少的一种重要检查方法。不断提高的CT扫描速度、分辨率及更强大的后处理软件、高效的阅片方式以及费用的逐步降低,使其在腹部疾病的诊断中具有重要作用。但该检查方法在肝肾功能不全时应慎用或禁用。

笔记

（三）磁共振(magnetic resonance imaging，MRI)

能显示消化系统脏器病变的血供状态，适用于微小病变的观察以及病变定性诊断，特别是对鉴别肝内肝门部病变组织学来源和诊断胆道、胰腺病变具有很大价值。磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography，MRCP)是一种利用水成像原理的无创性检查技术，在不需注射对比剂的情况下可清楚显示含有液体的胆管和胰管管腔全貌，是胆胰疾病的重要检查方法。

（唐承薇）

笔记



第二章　胃食管反流病

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管引起烧心等症状,根据是否导致食管黏膜糜烂、溃疡,分为反流性食管炎(reflux esophagitis,RE)及非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease,NERD)。GERD 也可引起咽喉、气道等食管邻近的组织损害,出现食管外症状。

GERD 是一种常见病,发病率随年龄增加而增加,男女发病无明显差异。中国人群 GERD 病情较美国等西方国家轻,NERD 较多见。

【病因和发病机制】

GERD 是由多种因素造成的以 LES 功能障碍为主的胃食管动力障碍性疾病,直接损伤因素是胃酸、胃蛋白酶及胆汁(非结合胆盐和胰酶)等反流物。

(一)抗反流屏障结构与功能异常

贲门失弛缓症手术后、食管裂孔疝、腹内压增高(如妊娠、肥胖、腹水、呕吐、负重劳动等)及长期胃内压增高(如胃扩张、胃排空延迟等),均可使 LES 结构受损;上述部分原因、某些激素(如缩胆囊素、胰高血糖素、血管活性肠肽等)、食物(如高脂肪、巧克力等)、药物(如钙通道阻滞剂、地西泮)等可引起 LES 功能障碍或一过性 LES 松弛延长;当食管的清除能力和黏膜屏障不足以抵抗反流物的损伤时,则可致病。

(二)食管清除作用降低

常见于导致食管蠕动和唾液分泌异常的疾病或病理生理过程,如干燥综合征等。食管裂孔疝时,部分胃经膈食管裂孔进入胸腔,除改变 LES 结构,也可降低食管对反流物的清除,导致 GERD。

(三)食管黏膜屏障功能降低

长期吸烟、饮酒等刺激性食物或药物将使食管黏膜不能抵御反流物的损害。

【病理】

RE 患者,胃镜下可见糜烂及溃疡;组织病理学改变可有:①复层鳞状上皮细胞层增生;②固有层内中性粒细胞浸润;③食管下段鳞状上皮被化生的柱状上皮替代,称之为 Barrett 食管。部分 NERD 患者食管鳞状上皮细胞间隙增宽,此病理变化可部分解释其临床症状。

【临床表现】

GERD 的临床表现多样,轻重不一,主要表现如下。

(一)食管症状

1. 典型症状　烧心和反流是本病最常见和典型的症状。反流是指胃内容物在无恶心和不用力的情况下涌入咽部或口腔的感觉,含酸味或仅为酸水时称反酸。烧心是指胸骨后或剑突下烧灼感,常由胸骨下段向上延伸。烧心和反流常在餐后 1 小时出现,卧位、弯腰或腹压增高时可加重,部分患者烧心和反流症状可在夜间入睡时发生。

2. 非典型症状　胸痛由反流物刺激食管引起,发生在胸骨后。严重时可为剧烈刺痛,可放射到后背、胸部、肩部、颈部、耳后,有时酷似心绞痛,可伴有或不伴有烧心和反流。由 GERD 引起的胸痛是非心源性胸痛的常见病因之一。吞咽困难或胸骨后异物感,见于部分患者,可能是由于食管痉挛或功能紊乱所致,症状呈间歇性,进食固体或液体食物均可发生;少数患者吞咽困难是由食管狭窄引起,呈持续或进行性加重。

(二)食管外症状

由反流物刺激或损伤食管以外的组织或器官引起,如咽喉炎、慢性咳嗽和哮喘。对一些病

笔记

因不明、久治不愈的上述疾病患者,要注意是否存在 GERD,伴有烧心和反流症状有提示作用,但少部分患者以咽喉炎、慢性咳嗽或哮喘为首发或主要表现。严重者可发生吸入性肺炎,甚至出现肺间质纤维化。一些患者诉咽部不适,有异物感或堵塞感,但无吞咽困难,称为癔球症,目前也认为与 GERD 相关。

(三)并发症

1. 上消化道出血 食管黏膜糜烂及溃疡可以导致呕血和(或)黑便,伴有不同程度的缺铁性贫血。

2. 食管狭窄 食管炎反复发作致使纤维组织增生,最终导致瘢痕狭窄。

3. Barrett 食管 其腺癌的发生率较正常人高 10~20 倍。

【实验室及其他检查】

(一)胃镜

是诊断 RE 最准确的方法,并能判断 RE 的严重程度和有无并发症,结合活检可与其他原因引起的食管炎和其他食管病变(如食管癌等)作鉴别。胃镜下 RE 分级(洛杉矶分级法)如下:正常:食管黏膜没有破损;A 级:一个或一个以上食管黏膜破损,长径小于 5mm;B 级:一个或一个以上黏膜破损,长径大于 5mm,但没有融合性病变;C 级:黏膜破损有融合,但小于 75% 的食管周径;D 级:黏膜破损融合,至少达到 75% 的食管周径。

正常食管黏膜在胃镜下呈均匀粉红色,当其被化生的柱状上皮替代后呈橘红色,此为 Barrett 食管,多发生于胃食管连接处的齿状线近端,可为环形、舌形或岛状。

(二)24 小时食管 pH 监测

应用便携式 pH 记录仪监测患者 24 小时食管 pH 值,提供食管是否存在过度酸反流的客观证据,是诊断 GERD 的重要方法。

(三)食管 X 线钡餐

该检查对诊断 RE 敏感性不高,对不愿接受或不能耐受胃镜检查者,X 线钡餐有助于排除食管癌等其他食管疾病。

(四)食管测压

可测定 LES 的压力、显示频繁的一过性 LES 松弛和评价食管体部的功能。当 GERD 内科治疗效果不好时,可作为辅助性诊断方法。

【诊断与鉴别诊断】

GERD 的诊断是基于:①有反流症状;②胃镜下发现 RE;③食管过度酸反流的客观证据。如患者有典型的烧心和反酸症状,可作出 GERD 的初步临床诊断。胃镜检查如发现有 RE 并能排除其他原因引起的食管病变,本病诊断可成立。对有典型症状而内镜检查阴性者,监测 24 小时食管 pH,如证实有食管过度酸反流,诊断成立。

由于 24 小时食管 pH 监测需要一定仪器设备且为侵入性检查,常难于在临床常规应用。因此,临床上对疑诊为本病而内镜检查阴性患者常用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)做试验性治疗(如奥美拉唑每次 20mg,每天 2 次,连用 7~14 天),如有明显效果,本病诊断一般可成立。对症状不典型患者,常需结合胃镜检查、24 小时食管 pH 监测和试验性治疗进行综合分析来作出诊断。

虽然 GERD 的症状有其特点,临床上仍应与其他病因的食管病变(如真菌性食管炎、药物性食管炎、食管癌和食管贲门失弛缓症等)、消化性溃疡、胆道疾病等相鉴别。胸痛为主要表现者,应与心源性胸痛及其他原因引起的非心源性胸痛进行鉴别。还应注意与功能性疾病如功能性烧心、功能性胸痛、功能性消化不良作鉴别。

【治疗】

目的在于控制症状、治愈食管炎、减少复发和防治并发症。

笔记

(一) 药物治疗

1. 促胃肠动力药 如多潘立酮、莫沙必利、依托必利等,这类药物可能通过增加 LES 压力、改善食管蠕动功能、促进胃排空,从而达到减少胃内容物食管反流及减少其在食管的暴露时间。由于这类药物疗效有限且不确定,因此只适用于轻症患者,或作为与抑酸药合用的辅助治疗。

2. 抑酸药 有效降低损伤因素的作用,是目前治疗本病的主要措施,对初次接受治疗的患者或有食管炎的患者宜以 PPI 治疗,以求迅速控制症状、治愈食管炎。

(1) PPI:详见本篇第一章和第五章,这类药物抑酸作用强,疗效优于组胺 H2 受体拮抗剂(Histamine 2 receptor antagonist,H_2RA),适用于症状重、有严重食管炎的患者。一般按治疗消化性溃疡常规用量,疗程 4~8 周。对个别疗效不佳者可加倍剂量或与促胃肠动力药联合使用,并适当延长疗程。

(2) H_2RA:如雷尼替丁、法莫替丁等(详见本篇第一章和第五章)。H_2RA 能减少 24 小时胃酸分泌的 50%~70%,但不能有效抑制进食刺激引起的胃酸分泌,因此适用于轻、中症患者。可按治疗消化性溃疡常规用量,分次服用,疗程 8~12 周。增加剂量可提高疗效,同时亦增加不良反应。

3. 抗酸药 仅用于症状轻、间歇发作的患者作为临时缓解症状用。

(二) 维持治疗

GERD 具有慢性复发倾向,为减少症状复发,防止食管炎复发引起的并发症,可给予维持治疗。停药后很快复发且症状持续者,往往需要长程维持治疗;有食管炎并发症如食管溃疡、食管狭窄、Barrett 食管者,需要长程维持治疗。PPI 和 H_2RA 均可用于维持治疗,PPI 效果更优。维持治疗的剂量因患者而异,以调整至患者无症状之最低剂量为适宜剂量;对无食管炎的患者也可考虑采用按需维持治疗,即有症状时用药,症状消失时停药。

(三) 抗反流手术治疗

抗反流手术是不同术式的胃底折叠术,目的是阻止胃内容反流入食管。抗反流手术的疗效与 PPI 相当,但术后有一定并发症。因此,对于那些需要长期使用大剂量 PPI 维持治疗的患者,可以根据患者的意愿来决定抗反流手术。对确诊由反流引起的严重呼吸道疾病的患者,PPI 疗效欠佳者,可考虑抗反流手术。

(四) 治疗并发症

1. 食管狭窄 除极少数严重瘢痕性狭窄需行手术切除外,绝大部分狭窄可行胃镜下食管扩张术。扩张术后予以长程 PPI 维持治疗可防止狭窄复发,对年轻患者亦可考虑抗反流手术。

2. Barrett 食管 应使用 PPI 及长程维持治疗,定期随访是目前预防 Barrett 食管癌变的唯一方法。早期识别不典型增生,发现重度不典型增生或早期食管癌应及时手术切除。

(五) 患者教育

1. 有 LES 结构受损或功能异常的患者,白天进餐后不宜立即卧床;为了减少卧位及夜间反流,睡前 2 小时内不宜进食,可将床头抬高 15~20cm。

2. 注意减少引起腹压增高的因素,如肥胖、便秘、紧束腰带等;应避免进食使 LES 压降低的食物,如高脂肪、巧克力、咖啡、浓茶等;避免应用降低 LES 压的药物及引起胃排空延迟的药物,如硝酸甘油、钙通道阻滞剂及抗胆碱能药物等。

3. 戒烟及禁酒。

(钱家鸣)

笔记



第三章 食 管 癌

食管癌（carcinoma of the esophagus）是原发于食管上皮的恶性肿瘤，临床上以进行性吞咽困难为其典型症状。

【流行病学】

本病是世界一些国家和地区常见的恶性肿瘤。中国是世界上食管癌的高发国家，也是世界上食管癌高死亡率的国家之一，年平均死亡率为1.3～90.9/10万，而世界人口标化死亡率为2.7～110.6/10万。本病的流行病学有以下特点：①地区性分布，如在我国北方发病率可达130/10万，而美国仅为5/10万；而且在同一省的不同地区存在迥然不同的发病情况，高发与低发区之间的发病率相差数十倍到二、三百倍；②男性高于女性，其比例为1.3～3∶1；③中老年易患，我国80%的患者发病在50岁以后，高发地区人群发病和死亡比低发地区提前10年。

【病因】

食管癌的发生与患者的生活条件、饮食习惯、食物中的致癌物及遗传易感性等有关。

（一）亚硝胺类化合物和真菌毒素

1. 亚硝胺 在高发区的粮食和饮水中亚硝胺含量显著增高，且与当地食管癌和食管上皮重度增生的患病率呈正相关。

2. 真菌毒素 各种霉变食物能产生致癌物质。镰刀菌、白地霉菌、黄曲霉菌和黑曲霉菌等真菌不但能还原硝酸盐为亚硝酸盐，并能促进亚硝胺的合成。霉菌常与亚硝胺协同致癌。

（二）慢性理化刺激及炎症

粗糙、过烫食物及咀嚼槟榔或烟丝等习惯，造成对食管黏膜的慢性理化刺激，可致局限性或弥漫性上皮增生，此为食管癌的癌前病变。慢性食管疾病如腐蚀性食管灼伤和狭窄、胃食管反流病、贲门失弛缓症或食管憩室等，患者食管癌发生率增高，与其慢性炎症有关。

（三）营养因素

食物中缺乏动物蛋白、新鲜蔬菜和水果，摄入的维生素A、维生素B_2和维生素C缺乏，是食管癌的危险因素。流行病学调查表明，食物、饮水和土壤内的元素钼、硼、锌、镁和铁含量较低，可能与食管癌的发生间接相关。

（四）遗传因素

食管癌的发病常表现家族性聚集现象。在我国高发地区，本病有阳性家族史者达25%～50%，其中父系最高，母系次之，旁系最低。食管癌高发家族的外周血淋巴细胞染色体畸变率较高，可能是决定高发区食管癌易感性的遗传因素。

（五）癌基因

在环境与遗传双重因素的作用下，*Rb*、*p*53等抑癌基因失活及原癌基因H-*ras*、c-*myc*和*hsl*-1等激活与食管癌发生有关。

【病理】

食管癌的病变部位以中段居多，下段次之，上段最少。部分胃贲门癌延伸至食管下段，常与食管下段癌在临床上不易区别，故又称食管贲门癌。

（一）大体病理

1. 早期食管癌 在胃镜下可见充血型、糜烂型、斑块型和乳头型。充血型是食管癌最早期的表现，多为原位癌；斑块型最多见，癌细胞分化较好；糜烂型次之，癌细胞分化较差；乳头型癌细胞分化一般较好。

笔记

2. 中晚期食管癌 可分为髓质型、蕈伞型、溃疡型、缩窄型和未定型。

(二) 组织病理

我国90%的食管癌为鳞状细胞癌,少数为腺癌,后者与Barrett食管恶变有关。

(三) 食管癌的扩散和转移方式

①直接扩散:早中期食管癌主要为壁内扩散,因食管无浆膜层,容易直接侵犯其邻近器官;②淋巴转移是食管癌转移的主要方式;③晚期血行转移至肝、肺、骨、肾、肾上腺、脑等处。

【临床表现】

(一) 早期症状

早期食管癌症状多不典型,易被忽略。主要症状为胸骨后不适、烧灼感、针刺样或牵拉样痛,进食通过缓慢并有滞留的感觉或轻度哽噎感。早期症状时轻时重,症状持续时间长短不一,甚至可无症状。

(二) 中晚期症状

1. 进行性咽下困难 是大多数患者就诊时的主要症状,但却是本病的较晚期表现。由不能咽下固体食物发展至液体食物亦不能咽下。

2. 食物反流 因食管梗阻的近段有扩张与潴留,可发生食物反流,反流物含黏液,混杂宿食,可呈血性或可见坏死脱落组织块。

3. 咽下疼痛 系由癌所致糜烂、溃疡、外侵或近段伴有食管炎所致,进食时尤以进热食或酸性食物后更明显,疼痛可涉及颈、肩胛、前胸和后背等处。

4. 其他症状 长期摄食不足导致明显的慢性脱水、营养不良、消瘦与恶病质。有左锁骨上淋巴结肿大,或因癌肿扩散转移引起的其他表现,如压迫喉返神经所致的声嘶、骨转移引起的疼痛、肝转移引起的黄疸等。当肿瘤侵及相邻器官并发生穿孔时,可发生食管支气管瘘、纵隔脓肿、肺炎、肺脓肿及主动脉穿破大出血,导致死亡。

(三) 体征

早期体征可缺如。晚期则可出现消瘦、贫血、营养不良、失水或恶病质等体征。当癌转移时,可触及肿大而坚硬的浅表淋巴结,或肿大而有结节的肝等。

【实验室和其他检查】

(一) 胃镜检查

是发现与诊断食管癌的首选方法。可直接观察病灶的形态,并可在直视下做活检,以确定诊断。对胃镜下可疑病灶,可通过黏膜染色,提高早期食管癌的检出率。如甲苯胺蓝染色,食管黏膜不着色,但癌组织可染成蓝色;碘液染色,正常鳞状细胞因含糖原而着棕褐色,病变黏膜则不着色。

(二) 食管钡剂造影

当患者不适宜行胃镜检查时,可选用此方法。早期征象有:①黏膜皱襞增粗,迂曲及中断;②食管边缘毛刺状;③小充盈缺损与小龛影;④局限性管壁僵硬或有钡剂滞留。中晚期病例可见病变处管腔不规则狭窄、充盈缺损、管壁蠕动消失、黏膜紊乱、软组织影以及腔内型的巨大充盈缺损。

(三) 胸部CT检查

可清晰显示食管与邻近纵隔器官的关系。如食管壁厚度>5mm,与周围器官分界模糊,提示食管病变存在。CT有助于制订外科手术方式,放疗的靶区及放疗计划。但CT扫描难以发现早期食管癌。

(四) EUS

有助于判断食管癌的壁内浸润深度、异常肿大的淋巴结以及肿瘤对周围器官的浸润情况。对肿瘤分期、治疗方案的选择以及预后判断有重要意义。

【诊断与鉴别诊断】

凡年龄在50岁以上(高发区在40岁以上),出现进食后胸骨后停滞感或咽下困难者,应及

笔记



时做有关检查以明确诊断。鉴别诊断包括下列疾病。

（一）贲门失弛缓症

系因食管神经肌间神经丛病变，引起 LES 松弛障碍所致的疾病。临床表现为间歇性咽下困难、食物反流和下端胸骨后不适或疼痛，病程较长，多无进行性消瘦。食管钡剂造影见贲门梗阻呈漏斗或鸟嘴状，边缘光滑，食管下段明显扩张。

（二）胃食管反流病

胃十二指肠内容物反流入食管，引起烧心、胸痛或吞咽困难，胃镜检查见有黏膜炎症、糜烂或溃疡，组织病理未见肿瘤细胞。

（三）食管良性狭窄

一般由腐蚀性或反流性食管炎所致，也可因长期留置胃管、食管手术或食管胃手术引起。食管钡剂造影见食管狭窄、黏膜消失、管壁僵硬，无钡影残缺征。内镜检查可确定诊断。

（四）其他

需与食管平滑肌瘤、食管裂孔疝、食管静脉曲张、纵隔肿瘤、食管周围淋巴结肿大、左心房明显增大、主动脉瘤外压食管造成狭窄而产生的吞咽困难相鉴别。癔球症患者多为女性，时有咽部球样异物感，进食时消失，常有精神因素诱发，无器质性食管病变。

【治疗】

早期食管癌可在胃镜下切除，可以达到根治的效果。中晚期食管癌治疗方法包括手术、放疗、化疗及内镜治疗，这几种方式可联合应用。

（一）手术

食管手术切除率可达 80% ～90%，早期切除常可达到根治效果。但大部分患者在诊断时已进入中晚期，即使提高手术切除率，远期效果仍不令人满意。

（二）放疗

主要适用于手术难度大的上段食管癌和不能切除的中、下段食管癌。

（三）化疗

一般用于食管癌切除术后 2 ～4 周内进行，常用联合化疗方案。

（四）内镜

1. 早期食管癌　内镜治疗是一有效的治疗手段，包括：①内镜下黏膜切除术：适用于病灶<2cm，无淋巴转移的黏膜内癌；②内镜下消融术：Nd：YAG 激光、微波等亦有一定疗效，缺点是治疗后不能得到标本用于病理检查。

2. 进展期食管癌　①单纯扩张：方法简单，但作用时间短且需反复扩张；对病变范围广泛者常无法应用；②食管内支架置放术：是在内镜直视下放置合金或塑胶的支架，是治疗食管癌性狭窄的一种姑息疗法，可达到较长时间缓解梗阻，提高生活质量的目的；但上端食管癌与食管胃连接部肿瘤不易放置；③内镜下癌肿消融术等。

【预后】

早期食管癌及时根治预后良好，手术切除 5 年生存率>90%。症状出现后未经治疗的食管癌患者一般在 1 年内死亡。食管癌位于食管上段、病变长度超过 5cm、已侵犯食管肌层、癌细胞分化程度差及已有转移者，预后不良。

【预防】

我国不少地区特别在食管癌高发区建立了防治基地，进行了肿瘤一级预防（病因学预防），包括改良饮水、防霉去毒，改变不良的生活习惯等。发病学预防（二级预防或称化学预防）是对食管癌高发地区进行普查，对高危人群进行化学药物干预治疗。

（钱家鸣）

笔记

第四章 胃 炎

胃炎(gastritis)是胃黏膜对胃内各种刺激因素的炎症反应,生理性炎症是胃黏膜屏障的组成部分之一,但当炎症使胃黏膜屏障及胃腺结构受损,则可出现中上腹疼痛、消化不良、上消化道出血甚至癌变。根据其常见的病理生理和临床表现,胃炎可大致分为急性、慢性和特殊类型胃炎。

第一节 急性胃炎

急性胃炎也称糜烂性胃炎、出血性胃炎、急性胃黏膜病变,在胃镜下见胃黏膜糜烂和出血。组织学上,通常可见胃黏膜急性炎症;但也有些急性胃炎仅伴很轻、甚至不伴有炎症细胞浸润,而以上皮和微血管的异常改变为主,称之为胃病(gastropathy)。

【常见病因及病理生理机制】

(一) 应激

如严重创伤、手术、多器官功能衰竭、败血症、精神紧张等,可致胃黏膜微循环障碍、缺氧,黏液分泌减少,局部前列腺素合成不足,屏障功能损坏;也可增加胃酸分泌,大量氢离子反渗,损伤血管和黏膜,引起糜烂和出血。

(二) 药物

常见于非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflamnatory drugs,NSAIDs)如阿司匹林,对乙酰氨基酚等非特异性环氧合酶(cyclooxygenase,COX)抑制剂。COX 是花生四烯酸代谢的限速酶,有两种异构体:结构型 COX-1 和诱生型 COX-2。COX-1 在组织细胞中微量恒定表达,有助于上皮细胞的修复。COX-2 主要受炎症诱导表达,促进炎症介质的产生。非特异性 COX 抑制剂旨在抑制 COX-2,从而减轻炎症反应,但因特异性差,同时也抑制了 COX-1,导致维持黏膜正常再生的前列腺素 E 不足(图 4-4-1),黏膜修复障碍,出现糜烂和出血,多位于胃窦及球部,也可见于全胃。肠溶剂型的 NSAIDs 虽可减轻对胃黏膜的局部损伤作用,但因 NSAIDs 致胃黏膜病变的主要机理是通过小肠吸收后,对黏膜 COX-1 抑制,因此,肠溶剂型的 NSAIDs 依旧可以导致急性胃炎。

抗肿瘤化疗药物在抑制肿瘤生长时常对胃肠道黏膜产生细胞毒作用,导致严重的黏膜损伤,且合并细菌和病毒感染的几率增加。此外,口服铁剂、氯化钾及过量食用辣椒等刺激性食物也可致胃黏膜糜烂。

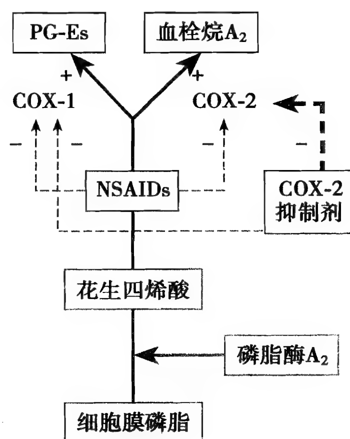


图 4-4-1 NSAIDs 导致胃黏膜损伤的原理

(三) 酒精

乙醇具有的亲脂性和溶脂性能,可导致胃黏膜糜烂及黏膜出血,炎症细胞浸润多不明显。

(四) 创伤和物理因素

放置鼻胃管、剧烈恶心或干呕、胃内异物、食管裂孔疝、胃镜下各种止血技术(如激光、电凝)、息肉摘除等微创手术以及大剂量放射线照射均可导致胃黏膜糜烂甚至溃疡。

(五) 十二指肠-胃反流

上消化道动力异常、幽门括约肌功能不全、胃 Billroth-Ⅱ式术后、十二指肠远端梗阻,均可导致十二指肠内容物、胆汁、肠液和胰液反流入胃,其中的胆汁酸和溶血卵磷脂可以损伤胃黏膜上皮细胞,引起糜烂和出血。

笔记

（六）胃黏膜血液循环障碍

肝性、肝前性门静脉高压常致胃底静脉曲张，不能及时清除代谢产物，胃黏膜常有渗血及糜烂，称为门静脉高压性胃病。胃动脉治疗性栓塞后的局部区域、一些罕见疾病伴随的胃黏膜血管炎均可使胃黏膜缺血，从而导致糜烂或出血。

【临床表现】

常有上腹痛、胀满、恶心、呕吐和食欲不振等；重症可有呕血、黑粪、脱水、酸中毒或休克；轻症患者可无症状，仅在胃镜检查时发现。门静脉高压性胃病应有门静脉高压或慢性肝病的症状和体征。

【诊断】

上述临床症状及有相关病因者应疑诊，确诊依靠胃镜发现糜烂及出血病灶。由于胃黏膜修复很快，当临床提示本病时，应尽早行胃镜检查确诊。

【治疗】

去除病因，积极治疗原发疾病和创伤，纠正其引起的病理生理紊乱。常用抑制胃酸分泌药物，如 H_2RA 和 PPI 及胃黏膜保护剂促进胃黏膜修复和止血，详见本篇第五章和第二十章。

【预后】

多数胃黏膜糜烂和出血可自行愈合及止血；少数患者黏膜糜烂可发展为溃疡，并发症增加，但通常对药物治疗反应良好。

【预防】

停用不必要的 NSAIDs 治疗。严重创伤、烧伤、大手术和重要器官衰竭及需要长期服用阿司匹林或氯吡格雷等患者，可预防性给予 H_2RA。对有骨关节疾病患者，可用选择性 COX-2 抑制剂，如塞来昔布、美洛昔康等进行抗炎治疗，减少对 COX-1 的抑制。倡导文明的饮食习惯，避免酗酒。对门静脉高压性胃病可给予 PPI，严重者应考虑血管介入治疗（详见本篇第十五章）降低门静脉压力。

第二节 慢性胃炎

胃黏膜呈非糜烂的炎性改变，如黏膜色泽不均、颗粒状增殖及黏膜皱襞异常等；组织学以显著炎症细胞浸润、上皮增殖异常、胃腺萎缩及瘢痕形成等为特点。病变轻者不需治疗，当有上皮增殖异常、胃腺萎缩时应积极治疗。幽门螺杆菌（Hp）感染是最常见的病因。

【病因和发病机制】

（一）Hp 感染

Hp 经口进入胃内，部分可被胃酸杀灭，部分则附着于胃窦部黏液层，依靠其鞭毛穿过黏液层，定居于黏液层与胃窦黏膜上皮细胞表面，一般不侵入胃腺和固有层内。一方面避免了胃酸的杀菌作用，另一方面难以被机体的免疫机能清除。Hp 产生的尿素酶可分解尿素，产生的氨可中和反渗入黏液内的胃酸，形成有利于 Hp 定居和繁殖的局部微环境，使感染慢性化。

Hp 凭借其产生的氨及空泡毒素导致细胞损伤；促进上皮细胞释放炎症介质；菌体细胞壁 Lewis X、Lewis Y 抗原引起自身免疫反应；多种机制使炎症反应迁延或加重。其对胃黏膜炎症发展的转归取决于 Hp 毒株及毒力、宿主个体差异和胃内微生态环境等多因素的综合结果。

（二）十二指肠-胃反流

胃肠慢性炎症、消化吸收不良及动力异常等所致。长期反流，可导致胃黏膜慢性炎症。

（三）自身免疫

笔记

胃体腺壁细胞除分泌盐酸外，还分泌一种黏蛋白，称为内因子。它能与食物中的维生素 B_{12}

(外因子)结合形成复合物,使之不被酶消化,到达回肠后,维生素 B_{12}得以吸收。

当体内出现针对壁细胞或内因子的自身抗体时,作为靶细胞的壁细胞总数减少,胃酸分泌降低、内因子不能发挥正常功能,导致维生素 B_{12}吸收不良,出现巨幼红细胞性贫血,称之为恶性贫血。本病在北欧发病率较高。

(四) 年龄因素和胃黏膜营养因子缺乏

老年人的胃黏膜常见黏膜小血管扭曲,小动脉壁玻璃样变性,管腔狭窄。这种胃局部血管因素可使黏膜营养不良、分泌功能下降和屏障功能降低,可视为老年人胃黏膜退行性改变。

长期消化吸收不良、食物单一、营养缺乏均可使胃黏膜修复再生功能降低,炎症慢性化,上皮增殖异常及胃腺萎缩。

【胃镜及组织学病理】

胃镜下,慢性非萎缩性胃炎的黏膜呈红黄相间,或黏膜皱襞肿胀增粗;萎缩性胃炎的黏膜色泽变淡,皱襞变细而平坦,黏液减少,黏膜变薄,有时可透见黏膜血管纹。根据其在胃内的分布,慢性胃炎可有:①胃窦炎,多由 Hp 感染所致,部分患者炎症可波及胃体;②胃体炎,多与自身免疫有关,病变主要累及胃体和胃底;③全胃炎,可由 Hp 感染扩展而来。近年慢性胃炎 OLGA(operative link for gastritis assessment)分级诊断要求胃镜检查至少应取 5 块活检,部位如图 4-4-2 所示。不同病因所致胃黏膜损伤和修复过程中产生的慢性胃炎组织学变化如下。

(一) 炎症

以淋巴细胞、浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润,初在黏膜浅层,即黏膜层的上 1/3,称浅表性胃炎(superficial gastritis)。病变继续发展,可波及黏膜全层(彩图 4-4-3)。由于 Hp 感染常呈簇状分布,胃窦黏膜炎症也有多病灶分布的特点,也常有淋巴滤泡出现。

炎症的活动性是指中性粒细胞出现,它存在于固有膜、小凹上皮和腺管上皮之间,严重者可形成小凹脓肿。

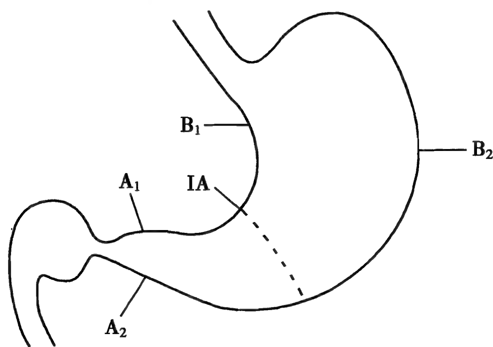


图 4-4-2 慢性胃炎诊断活检部位

A_1 ~ A_2:胃窦小弯及大弯,黏液分泌腺;IA:胃角小弯,早期萎缩及肠化好发部位;B_1 ~ B_2:胃体前后壁,泌酸腺

(二) 化生

长期慢性炎症使胃黏膜表层上皮和腺上皮被杯状细胞和幽门腺细胞所取代。其分布范围越广,发生胃癌的危险性越高。胃腺化生分为 2 种:①肠上皮化生(intestinal metaplasia):以杯状细胞为特征的肠腺替代了胃固有腺体(彩图 4-4-3);②假幽门腺化生(pesudopyloric metaplasia):泌酸腺的颈黏液细胞增生,形成幽门腺样腺体,它与幽门腺在组织学上一般难以区别,需根据活检部位做出判断。

(三) 萎缩(atrophy)

病变扩展至腺体深部,腺体破坏、数量减少,固有层纤维化,黏膜变薄(彩图 4-4-3)。根据是否伴有化生而分为非化生性萎缩及化生性萎缩等,以胃角为中心,波及胃窦及胃体的多灶萎缩发展为胃癌的风险增加。

(四) 异型增生(dysplasia)

又称不典型增生,是细胞在再生过程中过度增生和分化缺失,增生的上皮细胞拥挤、有分层现象,核增大失去极性,有丝分裂象增多,腺体结构紊乱(彩图 4-4-4)。世界卫生组织(WHO)国际癌症研究协会推荐使用的术语是上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)。异型增生是胃癌的癌前病变,根据异型程度分为轻、中、重三度,轻度者常可逆转为正常;重度者有时与高分化腺癌不易区别,应密切观察。

笔记

在慢性炎症向胃癌的进程中，化生、萎缩及异型增生被视为胃癌前状态。

【临床表现】

大多数患者无明显症状。可表现为中上腹不适、饱胀、钝痛、烧灼痛等，也可呈食欲不振、嗳气、泛酸、恶心等消化不良症状。体征多不明显，有时上腹轻压痛。恶性贫血者常有全身衰弱、疲软、可出现明显的厌食、体重减轻、贫血，一般消化道症状较少。

【诊断】

胃镜及组织学检查是慢性胃炎诊断的关键。临床症状程度和慢性胃炎组织学之间没有明显联系。病因诊断除通过了解病史外，可进行下列实验室检测：

1. **Hp检测** 详见本篇第一章。

2. **血清抗壁细胞抗体、内因子抗体及维生素 B_{12} 水平测定** 有助于诊断自身免疫性胃炎，正常人空腹血清维生素 B_{12} 的浓度为300～900ng/L。

【治疗】

大多数成人胃黏膜均有非活动性、轻度慢性浅表性胃炎，可被视为生理性黏膜免疫反应，不需要药物治疗。如慢性胃炎波及黏膜全层或呈活动性，出现癌前状态如肠上皮化生、假幽门腺化生、萎缩及不典型增生可予短期或长期间歇治疗。

（一）对因治疗

1. **Hp相关胃炎** 单独应用表4-4-1所列药物，均不能有效根除Hp。这些抗生素在酸性环境下不能正常发挥其抗菌作用，需要联合PPI抑制胃酸后，才能使其发挥作用。常用的联合方案有：1种PPI +2种抗生素或1种铋剂+2种抗生素，疗程7～14天。由于各地抗生素耐药情况不同，抗生素及疗程的选择应视当地耐药情况而定。

表4-4-1 具有杀灭和抑制Hp作用的药物

抗生素	克拉霉素、羟氨苄青霉素、甲硝唑、替硝唑、喹诺酮类抗生素、痢特灵、四环素
PPI	埃索美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、潘托拉唑、雷贝拉唑
铋剂	三钾二枸橼酸铋、果胶铋、次碳酸铋

2. **十二指肠-胃反流** 可使用助消化、改善胃肠动力等药物。

3. **自身免疫** 可考虑使用糖皮质激素

4. **胃黏膜营养因子缺乏** 补充复合维生素等，改善胃肠营养。

（二）对症治疗

可用本篇第五章介绍的药物适度抑制或中和胃酸，缓解症状、保护胃黏膜；恶性贫血者需终生注射维生素 B_{12}。

（三）癌前状态处理

近年大样本的临床研究提示，口服选择性COX-2抑制剂塞来昔布对胃黏膜重度炎症、肠化、萎缩及异型增生的逆转有一定益处；也可适量补充复合维生素和含硒食物等。对药物不能逆转的局灶中、重度不典型增生（高级别上皮内瘤变），在确定没有淋巴结转移时，可在胃镜下行黏膜下剥离术，并应视病情定期随访。对药物不能逆转的灶性重度不典型增生伴有局部淋巴结肿大时，应考虑手术治疗。

（四）患者教育

食物应多样化，避免偏食，注意补充多种营养物质；不吃霉变食物；少吃熏制、腌制、富含硝酸盐和亚硝酸盐的食物，多吃新鲜食品；避免过于粗糙、浓烈、辛辣食物及大量长期饮酒、戒烟；保持良好心理状态及充分睡眠。

【预后】

笔记

慢性非萎缩性胃炎预后良好；肠上皮化生通常难以逆转；部分患者萎缩可以改善或逆转；不

典型增生虽也可逆转,但重度者易转变为癌。对有胃癌家族史、食物营养单一、常食熏制或腌制食品的患者,需警惕肠上皮化生、萎缩及不典型增生向胃癌的进展。

第三节 特殊类型的胃炎或胃病

一、腐蚀性胃炎

吞服强酸、强碱、砷、磷、氯化汞等所致。强酸常在口唇、咽部黏膜留下不同颜色的烧灼痂;强碱所致的严重组织坏死多呈黏膜透明肿胀。严重者可发生消化道出血、上消化道穿孔、腹膜炎。幸存者常遗留食管和(或)胃流出道狭窄。

对腐蚀性胃炎,应暂时禁食,给予肠外营养,密切监护。病程早期不宜行胃镜检查,可放置鼻胃管,清洗或稀释腐蚀剂,引流胃液,防止食管完全狭窄及梗阻。吞服强酸,可用弱碱溶液中和,但不宜用碳酸氢钠;吞服强碱,宜用弱酸溶液中和,如醋酸,枸橼酸等。若不清楚腐蚀剂,可饮用牛奶或蛋清进行稀释。对有喉头水肿、呼吸困难者,可考虑气管切开。对胃穿孔、急性腹膜炎应手术修补。对后期出现瘢痕狭窄、吞咽梗阻,则需手术或胃镜下扩张或安置支架治疗。对装有强酸、强碱等腐蚀剂的容器应有醒目的标记,加强管理。

二、感染性胃炎

大多数非 Hp 感染的感染性胃炎患者机体存在免疫缺陷,如获得性免疫缺陷病毒感染、大剂量应用糖皮质激素和免疫抑制剂、化疗期间或之后及垂危状态。

1. 细菌感染 化脓性炎症多由葡萄球菌、α-溶血链球菌或大肠杆菌引起,胃手术及化疗常为其诱因。临床表现为突发上腹痛,恶心、呕吐,呕吐物呈脓样、含有坏死黏膜,胃扩张,有明显压痛和局部肌紧张,发热。胃黏膜大片坏死脱落或扩展至胃壁,常伴有败血症。严重坏死、穿孔可导致化脓性腹膜炎,由于基础疾病多致全身性衰竭、营养不良,死亡率高。其他可有结核及梅毒等细菌感染。

2. 病毒感染 巨细胞病毒可发生于胃或十二指肠,胃镜下可见局部或弥漫性胃黏膜皱襞粗大。组织切片中可见受染细胞体积增大 3 ~ 4 倍,胞核内可见嗜酸性包涵体,酷似猫头鹰眼,颇具特征性。

三、克 罗 恩 病

克罗恩病可累及整个消化道,但主要见于小肠-回盲部-结肠,也可发生于胃。胃克罗恩病多见于胃窦,常与近端十二指肠克罗恩病共存。其组织病理特点详见本篇第八章第二节。

四、嗜酸性粒细胞性胃炎

胃壁炎症以嗜酸性粒细胞浸润为特征,不伴有肉芽肿或血管炎性病变,虽然胃壁各层均可受累,多数病变以其中一层为主。当病变仅累及肌层或浆膜下时,靠胃黏膜活检难以作出诊断。病变范围可累及胃和小肠或仅局限于胃。本病可能因过敏原与胃肠组织接触后在胃肠壁内发生抗原抗体反应,释放出组胺类血管活性物质。

临床表现有上腹疼痛、恶心、呕吐,抑酸剂难以缓解腹痛,常伴有腹泻,外周血嗜酸性粒细胞增高。本病常为自限性,但有些病例可持续存在或复发。治疗可用糖皮质激素。

笔记

五、Ménétrier 病

由于表层和腺体的黏液细胞过度增生，使胃小凹延长扭曲，在深处有囊样扩张并伴有壁细胞和主细胞的减少。胃镜下见胃体皱襞粗大、肥厚、扭曲呈脑回状，胃窦黏膜多正常。因胃黏液分泌增多，较多蛋白质从胃液中丢失，常引起低蛋白血症。此症多见于男性，病因不明。无特效治疗。诊断本病时，应注意除外胃黏膜的癌性浸润和淋巴瘤。

（唐承薇）

笔记

第五章　消化性溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer,PU)指胃肠道黏膜被自身消化而形成的溃疡,可发生于食管、胃、十二指肠、胃-空肠吻合口附近以及含有胃黏膜的 Meckel 憩室。胃、十二指肠球部溃疡最为常见。

【流行病学】

消化性溃疡是一种全球性常见病,估计约有10%左右的人在其一生中患过本病。本病可发生于任何年龄段。十二指肠溃疡(duodenal ulcer,DU)多见于青壮年,而胃溃疡(gastric ulcer,GU)则多见于中老年;前者的发病高峰一般比后者早10年。临床上十二指肠球部溃疡多于胃溃疡,十二指肠球部溃疡与胃溃疡发生率的比值大约为3∶1。不论是胃溃疡还是十二指肠球部溃疡均好发于男性。

【病因和发病机制】

在导致各类胃炎的病因持续作用下,黏膜糜烂可进展为溃疡。消化性溃疡发病的机制是胃酸、胃蛋白酶的侵袭作用与黏膜的防御能力间失去平衡,胃酸对黏膜产生自我消化。如果将黏膜屏障比喻为“屋顶”,胃酸、胃蛋白酶比喻为“酸雨”,漏“屋顶”遇上虽然不大的“酸雨”或过强的“酸雨”腐蚀了正常的“屋顶”都可能导致消化性溃疡发生。多数导致消化性溃疡发病的病因既可以损坏“屋顶”,又可增加“酸雨”。消化性溃疡与其常见病因的临床关联如下。

(一) Hp 感染

是消化性溃疡的主要病因,致病机制详见本篇第四章。十二指肠球部溃疡患者的 Hp 感染率高达90%～100%,胃溃疡为80%～90%。同样,在 Hp 感染高的人群,消化性溃疡的患病率也较高。清除 Hp 可加速溃疡的愈合,显著降低消化性溃疡的复发。

(二) 药物

长期服用 NSAIDs、糖皮质激素、氯吡格雷、化疗药物、双磷酸盐、西罗莫司等药物的患者可以发生溃疡。NSAIDs 是导致胃黏膜损伤最常用的药物,大约有10%～25%的患者可发生溃疡,其致病机理详见第四章。

(三) 遗传易感性

部分消化性溃疡患者有该病的家族史，提示可能的遗传易感性。正常人的胃黏膜内，大约有10亿壁细胞，平均每小时分泌盐酸22mmol，而十二指肠球部溃疡患者的壁细胞总数平均为19亿，每小时分泌盐酸约42mmol，比正常人高出1倍左右。但是，个体之间的壁细胞数量也有很大的差异，在十二指肠球部溃疡和正常人之间存在显著的重叠现象。

(四) 胃排空障碍

十二指肠-胃反流可导致胃黏膜损伤;胃排空延迟及食糜停留过久可持续刺激胃窦 G 细胞,使之不断分泌促胃液素。

其他与消化性溃疡相关的病因和疾病列于表4-5-1。

应激、吸烟、长期精神紧张、进食无规律等是消化性溃疡发生的常见诱因。尽管胃溃疡和十二指肠球部溃疡同属于消化性溃疡,但胃溃疡在发病机制上以黏膜屏障功能降低为主要机制,十二指肠球部溃疡则以高胃酸分泌起主导作用。

笔记

表 4-5-1 与消化性溃疡相关的病因和疾病

感染	Hp、单纯疱疹病毒、结核、巨细胞病毒、海尔曼螺杆菌
药物	NSAIDs、糖皮质激素、氯吡格雷、化疗药物、双磷酸盐、西罗莫司
遗传	高胃酸
胃排空障碍	十二指肠-胃反流
激素	胃窦 G 细胞功能亢进、促胃液素瘤、系统性肥大细胞增生症
血供不足或血流淤滞	休克、肝硬化
浸润性疾病	克罗恩病、结节病
手术后状态	胃窦切除术后
放射治疗	

【胃镜及组织病理】

胃镜下所见典型的胃溃疡多见于胃角和胃窦小弯，活动期消化性溃疡一般为单个，也可多个，呈圆形或卵圆形。大多数活动性溃疡直径<10mm，边缘光整，底部由肉芽组织构成，覆以灰黄色渗出物，周围黏膜常有炎症水肿（彩图 4-5-1）。溃疡深者可累及胃壁肌层甚至浆膜层，累及血管时可导致出血，侵及浆膜层时引起穿孔。愈合期溃疡，可见瘢痕。十二指肠球部溃疡的形态与胃溃疡相似，多发生在球部，以紧邻幽门环的前壁或后壁多见，十二指肠球部可因反复发生溃疡，瘢痕收缩而形成假性憩室。显微镜下，溃疡所致的黏膜缺损超过黏膜肌层。

【临床表现】

（一）症状

上腹痛或不适为主要症状，性质可有钝痛、灼痛、胀痛、剧痛、饥饿样不适，可能与胃酸刺激溃疡壁的神经末稍有关，常具有下列特点：①慢性过程，病史可达数年或十余年；②周期性发作，发作期可为数周或数月，缓解期亦长短不一，发作有季节性，多在秋冬和冬春之交发病；③部分患者有与进餐相关的节律性上腹痛，如饥饿痛或餐后痛；④腹痛可被抑酸或抗酸剂缓解。部分病例无上述典型的疼痛，仅表现腹胀、厌食、嗳气、反酸等消化不良症状。

（二）体征

发作时剑突下可有局限性压痛，缓解后无明显体征。

（三）特殊溃疡

1. **复合溃疡** 指胃和十二指肠均有活动性溃疡，多见于男性，幽门梗阻发生率较高。复合溃疡中的胃溃疡较单独的胃溃疡癌变率低。

2. **幽门管溃疡** 餐后很快发生疼痛，早期出现呕吐，易出现幽门梗阻、出血和穿孔等并发症。

3. **球后溃疡** 指发生在十二指肠降段、水平段的溃疡。多位于十二指肠降段的初始部及乳头附近，溃疡多在后内侧壁，可穿透入胰腺。疼痛可向右上腹及背部放射。易出血，严重的炎症反应可导致胆总管引流障碍，出现梗阻性黄疸或引发急性胰腺炎。

4. **巨大溃疡** 指直径>2cm 的溃疡，常见于有 NSAIDs 服用史及老年患者。巨大十二指肠球部溃疡常在后壁，易发展为穿透性，周围有大的炎性团块，疼痛剧烈而顽固，多放射至背部。巨大胃溃疡并不一定都是恶性的。

5. **老年人溃疡** 临床表现多不典型，常无症状或症状不明显，疼痛多无规律，较易出现体重减轻和贫血。胃溃疡多位于胃体上部，溃疡常较大，易误认为胃癌。由于 NSAIDs 在老年人使用广泛，老年人溃疡有增加的趋势。

笔记

6. **儿童期溃疡** 主要发生于学龄儿童，发生率低于成人。患儿腹痛多在脐周，时常出现呕

吐，可能幽门、十二指肠水肿和痉挛有关。随着年龄的增长，溃疡的表现与成年人相近。

7. 无症状性溃疡　这些患者无腹痛或消化不良症状，常以上消化道出血、穿孔等并发症为首发症状，可见于任何年龄，以长期服用 NSAIDs 患者及老年人多见。

8. 难治性溃疡　经正规抗溃疡治疗而溃疡仍未愈合者。可能的因素有：①病因尚未去除，如仍有 Hp 感染，继续服用 NSAIDs 等致溃疡药物等；②穿透性溃疡；③特殊病因，如克罗恩病、促胃液素瘤；④某些疾病或药物影响抗溃疡药物吸收或效价降低；⑤误诊，如胃或十二指肠恶性肿瘤；⑥不良诱因存在，包括吸烟、酗酒及精神应激等，处理的关键在于找准原因。

【并发症】

（一）出血

消化性溃疡是上消化道出血中最常见的病因，约占所有病因的 50%，十二指肠球部溃疡较胃溃疡易发生。当消化性溃疡侵蚀周围或深处的血管，可产生不同程度的出血。轻者表现为黑粪，重者出现呕血。有慢性腹痛的患者，出血后腹痛可减轻。

胃镜下溃疡出血病灶的 Forrest 分型（表 4-5-2）有助于评估病灶再出血的概率。

表 4-5-2　消化性溃疡出血的 Forrest 分型

分型	特征	再出血率（%）	治疗策略
Ⅰ	活动性动脉出血	90	PPI+胃镜治疗+PPI
Ⅱa	裸露血管伴明显渗血	50	PPI+胃镜治疗+PPI
Ⅱb	血凝块	25～30	PPI，必要时胃镜治疗
Ⅲa	少量渗血	10	PPI
Ⅲb	仅有溃疡，无血迹	3	PPI

（二）穿孔

当溃疡向深处发展，穿透胃、十二指肠壁，可有三种后果：

1. 溃破入腹腔引起弥漫性腹膜炎　呈突发剧烈腹痛，持续而加剧，先出现于上腹，继之延及全腹。体征有腹壁板样僵直，压痛、反跳痛，肝浊音界消失，部分患者出现休克。

2. 溃破穿孔并受阻于毗邻实质性器官，如肝、胰、脾等（穿透性溃疡）　发生较慢，改变了腹痛规律，变得顽固而持续。如穿透至胰腺，腹痛放射至背部，血淀粉酶可升高。

3. 穿入空腔器官形成瘘管　十二指肠球部溃疡可以穿破胆总管，胃溃疡可穿破入十二指肠或横结肠，可通过钡餐或 CT 检查确定。

（三）幽门梗阻

多由十二指肠球部溃疡及幽门管溃疡引起。炎性水肿和幽门平滑肌痉挛所致暂时梗阻可因药物治疗、溃疡愈合而消失；瘢痕收缩或与周围组织粘连而阻塞胃流出道，则呈持续性梗阻，需要手术治疗。临床症状常有：明显上腹胀痛，餐后加重，呕吐后腹痛可稍缓解，呕吐物可为宿食；严重呕吐可致失水，低氯、低钾性碱中毒；体重下降、营养不良。体检可见胃蠕动波及震水声。

（四）癌变

溃疡由良性演变为恶性的几率很低，估计<1%胃溃疡有可能癌变，十二指肠球部溃疡一般不发生癌变。

【辅助检查】

（一）胃镜及黏膜活检

胃镜是消化性溃疡诊断的首选方法，其目的在于：①确定有无病变、部位及分期；②鉴别良恶性；③治疗效果的评价；④对合并出血者给予止血治疗。胃镜下所见溃疡形态特征如前所述。

（二）X 线钡餐

X 线钡餐适宜于：①了解胃的运动情况；②胃镜禁忌者；③不愿接受胃镜检查者和没有胃镜

笔记

时。尽管气钡双重造影能较好地显示胃肠黏膜形态，但其效果仍逊于胃镜。溃疡的直接X线征象为龛影，间接征象为局部压痛、胃大弯侧痉挛性切迹、十二指肠球部激惹及球部畸形等。

（三）Hp检测

有消化性溃疡病史者，无论溃疡处于活动还是瘢痕期，均应检测Hp，方法见本篇第一章。

（四）粪便隐血

了解溃疡有无合并出血。

【诊断】

慢性病程、周期性发作的、节律性上腹疼痛是疑诊消化性溃疡的重要病史，胃镜可以确诊。不能接受胃镜检查者，X线钡餐发现龛影，可以诊断溃疡。

【鉴别诊断】

（一）其他引起慢性上腹痛的疾病

虽然通过胃镜可以检出消化性溃疡，但部分患者在消化性溃疡愈合后症状仍不缓解，应注意是否有慢性肝胆胰疾病、慢性胃炎、功能性消化不良等与消化性溃疡曾经共存。

（二）胃癌

胃镜发现胃溃疡时，应注意与癌性溃疡鉴别，典型胃癌溃疡形态多不规则，常>2cm，边缘呈结节状，底部凹凸不平、覆污秽状苔（彩图4-5-1B）。部分癌性胃溃疡与良性胃溃疡在胃镜下难以区别。因此，对于胃溃疡，应常规在溃疡边缘取活检。对有胃溃疡的中老年患者，当溃疡迁延不愈时，应多点活检，并在正规治疗6～8周后复查胃镜，直到溃疡完全愈合。

（三）Zollinger-Ellison综合征

当溃疡为多发或位于不典型部位、对正规抗溃疡药物疗效差、病理检查已除外胃癌时，应考虑Zollinger-Ellison综合征。该综合征由促胃液素瘤（gastrinoma）或促胃液素细胞增生所致，临床以高胃酸分泌，血促胃液素水平升高，多发、顽固及不典型部位消化性溃疡及腹泻为特征。促胃液素瘤是一种胃肠胰神经内分泌肿瘤，多位于胰腺和十二指肠，肿瘤病理性地分泌大量促胃液素，刺激胃酸过度分泌，致严重而顽固的溃疡，多数溃疡位于十二指肠球部和胃窦小弯侧，其余分布于食管下段、十二指肠球后及空肠等非典型部位。此外，大量酸性胃液进入小肠，脂肪酶在酸性环境中失活，脂肪不能充分分解，吸收障碍，导致腹泻，可见于约1/3的患者，水泻5～30次/日。促胃液素瘤通常较小，生长缓慢，但最终都将发展为恶性。恶性与良性之间的鉴别主要依据其细胞的增殖指数及有无肝或淋巴结转移。临床疑诊时，应检测血铬粒素A及促胃液素水平；增强CT有助于发现肿瘤。由于这类肿瘤具有大量生长抑素受体表达，采用长效生长抑素类似物如奥曲肽微球治疗，可以有效缓解症状，使溃疡愈合，且能抑制肿瘤生长。

【治疗】

消化性溃疡治疗目标为：去除病因，控制症状，促进溃疡愈合、预防复发和避免并发症。

（一）药物治疗

自20世纪70年代以来，消化性溃疡药物治疗经历了H_2受体拮抗剂、PPI和根除Hp三次里程碑式的进展，使溃疡愈合率达到95%左右，相应的外科手术大幅度减少。

1. 抑制胃酸分泌

（1）H_2受体拮抗剂：是治疗消化性溃疡的主要药物之一，疗效好，用药方便，价格适中，长期使用不良反应少。表4-5-3所列H_2受体拮抗剂治疗胃溃疡和十二指肠球部溃疡的6周愈合率分别为80%～95%和90%～95%。

（2）PPI：使H^+-K^+-ATP酶失去活性，抑酸作用很强，可使胃内达到无酸水平。由于PPI与H^+-K^+-ATP酶结合后，其作用是不可逆的。壁细胞要再泌酸，需待新的ATP酶产生之后，故其抑酸时间长，可达72小时。PPI多在2～3天内控制症状，溃疡愈合率略高于H_2受体拮抗剂，对一些难治性溃疡的疗效优于H_2受体拮抗剂，治疗胃和十二指肠溃疡4周的愈合率分别为80%～96%和90%～100%。此外PPI可增强抗Hp抗生素的杀菌作用。

笔记

表 4-5-3　常用 H_2受体拮抗剂

通用药名	规格(mg)	治疗剂量(mg)	维持剂量(mg)
Famotidine　法莫替丁	20	20,每日2次	20,每晚1次
Nizatidine　尼扎替丁	150	150,每日2次	150,每晚1次
Ranitidine　雷尼替丁	150	150,每日2次	150,每晚1次

PPI(表 4-5-4)在酸性胃液中不稳定,口服时不宜破坏药物外裹的保护膜。该类药物小肠吸收后在肝内代谢,由尿中排出。采用不对称合成技术生产的埃索美拉唑是奥美拉唑的 S 异构体,使快、慢代谢基因型患者对该药的代谢差异缩小,减少靶组织内药物浓度的个体间差异,提高整体人群药物作用的起效速度和溃疡愈合率。

表 4-5-4　常用的各种 PPI

通用药名	规格(mg/片)	治疗剂量(mg)	维持剂量(mg)
Esomeprazole　埃索美拉唑	20,40	40,每日1次	20,每日1次
Lansoprazole　兰索拉唑	30	30,每日1次	30,每日1次
Omeprazole　奥美拉唑	10,20	20,每日2次	20,每日1次
Pantoprazole　潘托拉唑	20	40,每日1次	20,每日1次
Rabeprazole　雷贝拉唑	10	20,每日1次	10,每日1次

2. 根除 Hp　消化性溃疡不论活动与否,都是根除 Hp 的主要指征之一,药物选用及疗程见本篇第四章第二节。对有并发症和经常复发的消化性溃疡患者,应追踪抗 Hp 的疗效,一般应在治疗后至少 4 周复检 Hp。根除 Hp 可显著降低溃疡的复发率。由于耐药菌株的出现、抗菌药物不良反应、患者依从性差等因素,部分患者胃内的 Hp 难以根除,此时应因人而异制订多种根除 Hp 方案。

3. 保护胃黏膜

(1) 铋剂:这类药物分子量较大,在酸性溶液中呈胶体状,与溃疡基底面的蛋白形成蛋白-铋复合物,覆于溃疡表面,阻断胃酸、胃蛋白酶对黏膜的自身消化。此外,铋剂还可通过包裹 Hp 菌体,干扰 Hp 代谢,发挥杀菌作用。

铋剂止痛效果较缓慢,4～6 周愈合率与 H_2受体拮抗剂相仿。短期治疗血铋浓度(5～14μg/L)低于安全阈限 50μg/L,不良反应少,常见舌苔和粪便变黑。由于肾脏为铋的主要排泄器官,故肾功能不良者忌用铋剂。

(2) 弱碱性抗酸剂:常用铝碳酸镁、磷酸铝、硫糖铝、氢氧化铝凝胶等。这些药物可中和胃酸,短暂缓解疼痛。由于其能促进前列腺素合成,增加黏膜血流量、刺激胃黏膜分泌 HCO_3^- 和黏液,碱性抗酸剂目前更多被视为黏膜保护剂。

(二) 治疗消化性溃疡的方案及疗程

为使溃疡愈合率超过 90%,抑酸药物的疗程通常为 4～6 周,部分患者需要 8 周。根除 Hp 所需的 1～2 周疗程可重叠在 4～8 周的抑酸药物疗程内,也可在抑酸疗程结束后进行。

(三) 患者教育

适当休息,减轻精神压力;停服不必要的 NSAIDs,如确有必要服用 NSAIDs,可遵医嘱同时加用抑酸和保护胃黏膜的药物;改善进食规律、戒烟、戒酒及少饮浓咖啡等。

(四) 维持治疗

消化性溃疡愈合后,大多数患者可以停药。但对反复溃疡复发、Hp 阴性及已去除其他危险因素的患者,可给予维持治疗,即较长时间服用维持剂量(表 4-5-3,表 4-5-4)的 H_2受体拮抗剂或 PPI,疗程因人而异,短者 3～6 个月,长者 1～2 年,甚至更长时间。

笔记

（五）外科手术

大多数消化性溃疡已不需要外科手术治疗。况且，手术治疗本身的并发症可能降低患者的生活质量，也无助于预防溃疡复发。但在下列情况时，可考虑手术治疗：①大量出血经药物、胃镜及血管介入治疗无效时；②急性穿孔、慢性穿透溃疡；③瘢痕性幽门梗阻；④胃溃疡疑有癌变。

外科手术不只是单纯切除溃疡病灶，而是通过手术永久地减少胃酸和胃蛋白酶分泌的能力。胃大部切除术和迷走神经切断术是治疗消化性溃疡最常用的两种手术方式。胃大部切除后消化道重建主要有三种术式：①Billroth-Ⅰ式吻合，即残胃直接与十二指肠吻合；②Billroth-Ⅱ式吻合，将残留胃和近端空肠吻合，十二指肠残端缝合；③胃空肠 Roux-en-Y 吻合术。术后并发症可有：术后胃出血、十二指肠残端破裂、胃肠吻合口破裂或瘘、术后梗阻、倾倒综合征、胆汁反流性胃炎、吻合口溃疡、缺铁性贫血等营养不良。

【预后】

有效的药物治疗可使溃疡愈合率达到95%，青壮年患者消化性溃疡死亡率接近于零，老年患者主要死于严重的并发症，尤其是大出血和急性穿孔，病死率<1%。

（唐承薇）

笔记



第六章 胃 癌

胃癌(gastric cancer)系指源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,主要是胃腺癌。胃癌占胃部恶性肿瘤的95%以上。2008年全球新诊断出胃癌近100万例,病死人数74万,分别居全部恶性肿瘤诊断病例的第4位和恶性肿瘤病死率的第2位。虽然胃癌全球总发病率有所下降,但2/3胃癌病例分布在发展中国家。地理分布上,以日本、中国等东亚国家高发。胃癌在我国仍是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在不同地区之间有很大差异,北方高于南方,农村高于城市。男性胃癌的发病率和死亡率高于女性,55～70岁为高发年龄段。全国平均年死亡率约为16/10万(男性21/10万,女性10/10万),近年死亡率下降并不明显。

【病因和发病机制】

在不良环境、饮食及Hp等多种因素作用下,COX-2及生长因子(表皮生长因子、转化生长因子-α)等介导发生持续慢性炎症,按照Correa描述的肠型胃癌的发生顺序,由慢性炎症—萎缩性胃炎—萎缩性胃炎伴肠化—异型增生而逐渐向胃癌演变。在此过程中,胃黏膜细胞增殖和凋亡之间的正常动态平衡被打破,基因发生突变;与胃癌发生相关的癌基因,如*ras*基因、*c-myc*和*bcl*-2活化;抑癌基因包括野生型*p53*、*APC*、*DCC*等受抑,胃上皮细胞过度增殖又不能启动凋亡信号,逐渐进展为胃癌。

(一) 环境和饮食因素

第一代到美国的日本移民胃癌发病率下降约25%,第二代下降约50%,至第三代发生胃癌的危险性与当地美国居民相当。故环境因素在胃癌发生中起重要作用。此外火山岩地带、高泥碳土壤、水土含硝酸盐过多、微量元素比例失调或化学污染等可直接或间接经饮食途径参与胃癌的发生。

流行病学研究提示,多吃新鲜水果和蔬菜可降低胃癌的发生。经常食用霉变食品、咸菜、腌制烟熏食品以及过多摄入食盐,可增加危险性。长期食用含硝酸盐较高的食物后,硝酸盐在胃内被细菌还原成亚硝酸盐,再与胺结合生成致癌物亚硝胺。此外,慢性胃炎及胃部分切除者胃酸分泌减少有利于胃内细菌繁殖。老年人因泌酸腺体萎缩常有胃酸分泌不足,有利于细菌生长。胃内增加的细菌可促进亚硝酸盐类致癌物质产生,长期作用于胃黏膜将导致癌变。

(二) 感染因素

Hp感染与胃癌有共同的流行病学特点,胃癌高发区人群Hp感染率高;Hp抗体阳性人群发生胃癌的危险性高于阴性人群。1994年世界卫生组织下属的国际癌肿研究机构将Hp感染定为人类Ⅰ类(即肯定的)致癌原。此外,EB病毒和其他感染因素也可能参与胃癌的发生。

(三) 遗传因素

胃癌有明显的家族聚集倾向,家族发病率高于人群2～3倍。这可能也反映了家庭成员共有的环境因素,少数胃癌属"遗传性胃癌易感综合征"。浸润型胃癌有更高的家族发病倾向,提示该型与遗传因素有关。

(四) 癌前状态

分为癌前疾病和癌前病变。前者是指与胃癌相关的胃良性疾病,有发生胃癌的危险性;后者是指较易转变为癌组织的病理学变化,主要指异型增生。

1. 肠上皮化生、萎缩性胃炎及异型增生 详见本篇第四章第二节慢性胃炎。

2. 胃息肉 炎性息肉约占80%,直径多在2cm以下,癌变率低;腺瘤性息肉癌变的几率较

笔记

高，特别是直径>2cm 的广基息肉。

3. 胃溃疡 多因溃疡边缘的炎症、糜烂、再生及异型增生所致。

4. 残胃炎 Billroth-Ⅱ式胃切除术后，癌变常在术后 10～15 年发生。

【病理】

胃癌的好发部位依次为胃窦(58%)、贲门(20%)、胃体(15%)、全胃或大部分胃(7%)。根据胃癌的进程可分为早期和进展期胃癌。早期胃癌是指病灶局限且深度不超过黏膜下层的胃癌，不论有无局部淋巴结转移。进展期胃癌深度超过黏膜下层，已侵入肌层者称中期；侵及浆膜或浆膜外者称晚期胃癌。

（一）胃癌的组织病理学

WHO 近年将胃癌分为：腺癌包括乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、混合型腺癌、腺鳞癌、髓样癌、肝样腺癌、鳞状细胞癌和未分化癌。

根据癌细胞分化程度可分为高分化、中度分化和低分化三大类。

（二）侵袭与转移

胃癌有四种扩散方式：

1. 直接蔓延 侵袭至相邻器官：胃底贲门癌常侵犯食管、肝及大网膜，胃体癌则多侵犯大网膜、肝及胰腺。

2. 淋巴结转移 一般先转移到局部淋巴结，再到远处淋巴结；转移到左锁骨上淋巴结时，称为 Virchow 淋巴结。

3. 血行播散 晚期患者可占 60% 以上。最常转移到肝脏，其次是肺、腹膜、及肾上腺，也可转移到肾、脑、骨髓等。

4. 种植转移 癌细胞侵及浆膜层脱落入腹腔，种植于肠壁和盆腔，如种植于卵巢，称为 Krukenberg 瘤；也可在直肠周围形成结节状肿块。

【临床表现】

（一）症状

早期胃癌多无症状，部分患者可有消化不良症状。进展期胃癌可有上腹痛、餐后加重、纳差、厌食、乏力及体重减轻。

胃癌发生并发症或转移时可出现一些特殊症状，贲门癌累及食管下段时可出现吞咽困难。并发幽门梗阻时可有恶心、呕吐，溃疡型胃癌出血时可引起呕血或黑粪，继之出现贫血。胃癌转移至肝脏可引起右上腹痛，黄疸和(或)发热；转移至肺可引起咳嗽、呃逆、咯血，累及胸膜可产生胸腔积液而发生呼吸困难；肿瘤侵及胰腺时，可出现背部放射性疼痛。

（二）体征

早期胃癌无明显体征，进展期在上腹部可扪及肿块，有压痛。肿块多位于上腹偏右相当于胃窦处。如肿瘤转移至肝脏可致肝大及黄疸，甚至出现腹水。腹膜有转移时也可发生腹水，移动性浊音阳性。侵犯门静脉或脾静脉时有脾脏增大。有远处淋巴结转移时或可扪及 Virchow 淋巴结，质硬不活动。肛门指检在直肠膀胱凹陷可扪及肿块。

【胃镜检查】

胃镜检查结合黏膜活检，是目前最可靠的诊断手段。

（一）早期胃癌

好发于胃窦部及胃体部，特别是小弯侧，可表现为小的息肉样隆起或凹陷；也可呈平坦样，但黏膜粗糙、触之易出血，斑片状充血及糜烂。胃镜下疑诊者，可用美蓝染色，癌性病变处着色，有助于指导活检部位。放大胃镜、窄带光成像和激光共聚焦胃镜能更仔细观察细微病变，提高早期胃癌的诊断率。由于早期胃癌在胃镜下缺乏特征性，病灶小，易被忽略，需要内镜医生细致地观察，对可疑病变多取活检。

笔记

（二）进展期胃癌

胃镜下多可作出拟诊，肿瘤表面常凹凸不平，糜烂，有污秽苔，活检时易出血。也可呈深大溃疡，底部覆有污秽灰白苔，溃疡边缘呈结节状隆起，无聚合皱襞，病变处无蠕动。当癌组织发生于黏膜之下，在胃壁内向四周弥漫浸润扩散，同时伴有纤维组织增生；当病变累及胃窦，可造成胃流出道狭窄；当其累及全胃，可使整个胃壁增厚、变硬，称为皮革胃。这种黏膜下弥漫浸润型胃癌，相对较少，胃镜所见黏膜可无明显病变，甚至普通活检也常呈阴性结果。临床疑诊时，可行大块黏膜切除，提高诊断的阳性率。

胃癌病灶处的超声内镜（EUS）检查可较准确地判断肿瘤侵犯深度，有助于区分早期和进展期胃癌；还能了解有无局部淋巴结转移，可作为 CT 检查的重要补充。

【实验室检查】

缺铁性贫血较常见，若伴有粪便隐血阳性，提示肿瘤有长期小量出血。

【X 线钡餐】

当患者有胃镜检查禁忌证时，X 线钡餐可能发现胃内的溃疡及隆起型病灶，分别呈龛影或充盈缺损，但难以鉴别其良恶性；如有黏膜皱襞破坏、消失或中断，邻近胃黏膜僵直，蠕动消失，则胃癌可能性大。

【诊断】

主要依据胃镜检查及病理活检。早期诊断是根治胃癌的前提，中国的胃镜检查已普及至镇、县级医院，对有中上腹痛、消化不良、呕血或黑粪者应及时行胃镜检查。对下列胃癌的高危患者应定期胃镜随访：①慢性萎缩性胃炎伴肠化或异型增生者；②良性溃疡经正规治疗 2 个月无效；③胃切除术后 10 年以上者。

【并发症】

1. 出血　多呈呕血或黑粪，约 5% 可发生难治性大出血。

2. 幽门或贲门梗阻　可出现进食困难、呕吐、腹胀及营养不良等症状。

3. 穿孔　较良性溃疡少见，多见于幽门前区的溃疡型癌。

【治疗】

早期胃癌没有淋巴转移时，可采取内镜治疗；进展期胃癌在没有全身转移时，可行手术治疗；肿瘤切除后，应尽可能清除残胃的 Hp 感染。

（一）内镜治疗

早期胃癌特别是黏膜内癌，可行内镜下黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）或内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）（图 4-6-1）。适应于高或中分化、无溃疡、直径小于 2cm 且无淋巴结转移者。应对切除的癌变组织进行病理检查，如切缘发现癌变或表浅型癌肿侵袭到黏膜下层，需追加手术治疗。

（二）手术治疗

对于早期胃癌，可采取胃部分切除术。进展期胃癌如无远处转移，尽可能根治性切除；伴有远处转移者或伴有梗阻者，则可行姑息性手术，保持消化道通畅。外科手术切除加区域淋巴结清扫是目前治疗进展期胃癌的主要手段。胃切除范围可分为近端胃切除、远端胃切除及全胃切除，切除后分别用 Billroth-Ⅰ、Billroth-Ⅱ及 Roux-en-Y 式重建消化道连续性。对那些无法通过手术治愈的患者，特别是有梗阻的患者，部分切除肿瘤后，约 50% 患者的症状可获得缓解。

（三）化学治疗

早期胃癌且不伴有任何转移灶者，术后一般不需要化疗。尽管胃癌对化疗不够敏感，但术前、术中、术后化疗仍有一定作用。术前化疗即新辅助化疗可使肿瘤缩小，增加手术根治及治愈机会；术后辅助化疗方式主要包括静脉化疗、腹腔内化疗、持续性腹腔温热灌注和淋巴靶向化疗等。单一药物化疗只适合于早期需要化疗的患者或不能承受联合化疗者。常用药物有 5-氟尿

笔记

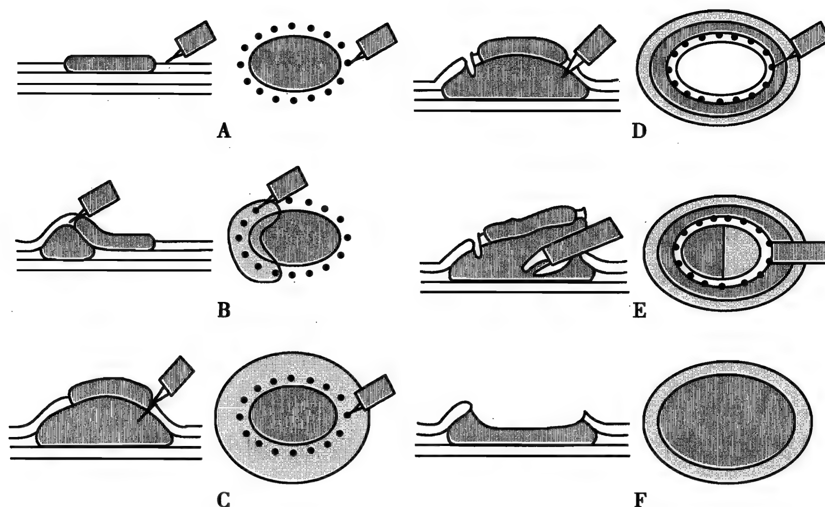


图 4-6-1 ESD

A. 标记;B. 黏膜下注射;C～D. 边缘切开;E. 黏膜下剥离;F. 创面处理

嘧啶(5-FU)、替加氟(FT-207)、丝裂霉素(MMC)、阿霉素(ADM)、顺铂(DDP)或卡铂、亚硝脲类(CCNU,MeCCNU)、足叶乙甙(VP-16)等。联合化疗多采用2～3种联合,以免增加药物毒副作用。化疗失败与癌细胞对化疗药物产生耐药性或多药耐药性有关。

(四) 其他治疗

基础及临床前期研究表明,生长抑素类似物及COX-2抑制剂能抑制胃癌生长,改善患者生活质量,不良反应少,临床疗效还有待广泛临床研究。其他尚包括中医中药治疗、光动力学治疗、介入治疗和营养支持治疗等。

【预后】

胃癌的预后直接与诊断时的分期有关。迄今为止,手术仍然是胃癌的最主要治疗手段,但由于胃癌早期诊断率低(约10%),大部分胃癌在确诊时已处于中晚期,5年生存率约7%～34%。

【预防】

1. 建立良好生活习惯,详见第四章第二节“患者教育”。
2. Hp感染是胃癌发生的重要病因之一,对于有癌前疾病者,根除Hp可能部分预防其胃癌发生。
3. 积极治疗癌前疾病,详见第四章第二节“癌前状态处理”。

(房静远)

笔记

第七章　肠结核和结核性腹膜炎

第一节　肠　结　核

肠结核(intestinal tuberculosis)是结核分枝杆菌引起的肠道慢性特异性感染。常继发于肺结核,近年因人类免疫缺陷病毒感染率增高、免疫抑制剂的广泛使用等原因,部分人群免疫力低下,导致本病的发病有所增加。

【病因和发病机制】

90%以上的肠结核主要由人型结核分枝杆菌引起,多因患开放性肺结核或喉结核而吞下含菌痰液、或常与开放性肺结核患者共餐而忽视餐具消毒等而被感染。该菌为抗酸菌,很少受胃酸影响,可顺利进入肠道后多在回盲部引起病变。这是因为:①含结核杆菌的肠内容物在回盲部停留较久,增加了局部黏膜的感染机会;②该菌易侵犯淋巴组织,而回盲部富有淋巴组织。

少数因饮用未经消毒的带菌牛奶或乳制品而发生牛型结核分枝杆菌肠结核。此外,本病也可由血行播散引起,见于粟粒性肺结核;或由腹(盆)腔内结核病灶直接蔓延引起。

【病理】

肠结核主要位于回盲部,也可累及结肠及直肠。结核菌数量和毒力与人体对结核菌的免疫力与过敏反应程度导致不同的病理特点。

(一)溃疡型肠结核

肠壁的集合淋巴组织和孤立淋巴滤泡首先受累,充血、水肿,进一步发展为干酪样坏死,并形成边缘不规则、深浅不一的溃疡。病灶可累及周围腹膜或邻近肠系膜淋巴结,引起局限性结核性腹膜炎或淋巴结结核。因病变肠段常与周围组织发生粘连,故多不发生急性穿孔,因慢性穿孔而形成腹腔脓肿或肠瘘亦远较克罗恩病少见。在病变修复过程中,纤维组织增生和瘢痕形成可导致肠管狭窄。因溃疡基底多有闭塞性动脉内膜炎,故较少发生大出血。

(二)增生型肠结核

病变多局限在回盲部,黏膜下层及浆膜层可有大量结核肉芽肿和纤维组织增生,使局部肠壁增厚、僵硬;亦可见瘤样肿块突入肠腔。上述病变均可使肠腔狭窄,引起梗阻。

(三)混合型肠结核

兼有上述两种病变。

【临床表现】

本病一般见于中青年,女性稍多于男性,约为1.85∶1。

(一)腹痛

多位于右下腹或脐周,间歇发作,餐后加重,常伴腹鸣,排便或肛门排气后缓解。其发生可能与进餐引起胃肠反射或肠内容物通过炎症、狭窄肠段,引起局部肠痉挛或加重肠梗阻有关。腹部可有压痛,多位于右下腹。

(二)大便习惯改变

溃疡型肠结核常伴腹泻,粪便呈糊样,多无脓血,不伴里急后重。有时腹泻与便秘交替。增生型肠结核以便秘为主。

(三)腹部肿块

多位于右下腹,质中、较固定、轻至中度压痛。多见于增生型肠结核;而溃疡型者亦可因病

笔记

变肠段和周围肠段、肠系膜淋巴结粘连形成腹块。

（四）全身症状和肠外结核表现

结核毒血症状多见于溃疡型肠结核，为长期不规则低热、盗汗、消瘦、贫血和乏力，如同时有活动性肠外结核也可呈弛张热或稽留热。增生型者全身情况一般较好，无明显结核毒血症状。

并发症见于晚期患者，以肠梗阻及合并结核性腹膜炎多见，瘘管、腹腔脓肿、肠出血少见。

【实验室和其他检查】

（一）实验室

血沉多明显增快，可作为估计结核病活动程度的指标之一。粪便中可见少量脓细胞与红细胞。结核菌素试验呈强阳性或结核感染T细胞斑点试验（T-SPOT）阳性均有助本病的诊断。

（二）X线钡剂灌肠

溃疡型肠结核，钡剂于病变肠段呈现激惹征象，排空很快，充盈不佳，而在病变的上、下肠段则钡剂充盈良好，称为X线钡剂激惹征（图4-7-1）。增生型者肠黏膜呈结节状改变，肠腔变窄、肠段缩短变形、回肠和盲肠的正常角度消失。



图4-7-1 钡剂灌肠显示钡剂通过回盲部激惹征

（三）结肠镜

内镜下见回盲部等处黏膜充血、水肿，溃疡形成（彩图4-7-2），大小及形态各异的炎症息肉，肠腔变窄等。病灶处活检，发现肉芽肿、干酪坏死或抗酸杆菌时，可以确诊。

【诊断和鉴别诊断】

以下情况应考虑本病：①中青年患者有肠外结核，主要是肺结核；②有腹痛、腹泻、便秘等消化道症状；右下腹压痛、腹块、或原因不明的肠梗阻，伴有发热、盗汗等结核毒血症状；③X线钡剂检查发现跳跃征、溃疡、肠管变形和肠腔狭窄等征象；④结肠镜检查发现主要位于回盲部的炎症、溃疡、炎症息肉或肠腔狭窄；⑤结核菌素试验强阳性或T-SPOT阳性。如病理活检发现干酪性肉芽肿，具确诊意义；活检组织中找到抗酸杆菌有助诊断。对高度怀疑肠结核的病例，如抗结

笔记

核治疗数周内(2～6周)症状明显改善,2～3个月后肠镜检查病变明显改善或好转,可作出肠结核的临床诊断。

鉴别诊断需考虑下列有关疾病。

(一) 克罗恩病

鉴别要点列于表4-7-1,鉴别困难者,可先行诊断性抗结核治疗。偶有患者两种疾病可以共存。有手术指征者可行手术探查和病理组织学检查。

表4-7-1　肠结核与克罗恩病的鉴别

	肠结核	克罗恩病
肠外结核	多见	一般无
病程	复发不多	病程长,缓解与复发交替
瘘管、腹腔脓肿、肛周病变	少见	可见
病变节段性分布	常无	有
溃疡形状	常呈横行、浅表而不规则	多成纵行、裂隙状
结核菌素试验	强阳性	弱～阳性
抗结核治疗	症状改善,肠道病变好转	无明显改善,肠道病变无好转
组织病理抗酸杆菌	可有	无
干酪性肉芽肿	有	无

(二) 右侧结肠癌

本病比肠结核发病年龄大,一般无结核毒血症表现。结肠镜检查及活检较易确诊。

(三) 阿米巴病或血吸虫病性肉芽肿

既往有相应感染史,脓血便常见,粪便常规或孵化检查可发现有关病原体。结肠镜检查多有助鉴别诊断,相应特效治疗有效。

(四) 其他

应注意与肠恶性淋巴瘤、伤寒、肠放线菌病等鉴别。

【治疗】

治疗目的是消除症状、改善全身情况、促使病灶愈合及防治并发症。强调早期治疗,因为肠结核早期病变是可逆的。

(一) 抗结核化学药物治疗

是本病治疗的关键。药物的选择、用法、疗程详见第二篇第七章。

(二) 对症治疗

腹痛可用抗胆碱能药物;摄入不足或腹泻严重者应注意纠正水、电解质与酸碱平衡紊乱;对不完全性肠梗阻患者,需进行胃肠减压。

(三) 手术治疗

适应证:①完全性肠梗阻或部分性肠梗阻内科治疗无效者;②急性肠穿孔,或慢性肠穿孔瘘管形成经内科治疗而未能闭合者;③肠道大量出血经积极抢救不能有效止血者;④诊断困难需开腹探查者。

(四) 患者教育

应多休息,避免合并其他感染。加强营养,给予易消化、营养丰富的食物;肠道不全梗阻时,应进食流质或半流质食物;肠梗阻明显时,应暂禁食,及时就医。按时服药,坚持全疗程治疗;定期随访,评价疗效,监测药物不良反应。

笔记

【预后】

本病的预后取决于早期诊断与及时治疗。当病变尚在渗出性阶段，经治疗后可以痊愈，预后良好。

第二节 结核性腹膜炎

结核性腹膜炎（tuberculous peritonitis）是由结核分枝杆菌引起的慢性弥漫性腹膜感染。本病可见于任何年龄，以中青年多见，男女之比约为1:2。

【病因和发病机制】

本病多继发于肺结核或体内其他部位结核病；主要感染途径以腹腔内的结核病灶直接蔓延为主，少数可由淋巴血行播散引起粟粒性结核性腹膜炎。

【病理】

病理特点可分为渗出、粘连、干酪三种类型，以前两型为多见，可混合存在。

（一）渗出型

腹膜充血、水肿，表面覆有纤维蛋白渗出物，可伴黄（灰）白色细小及融合之结节。腹水量中等以下，草黄色或淡血性，偶为乳糜性。

（二）粘连型

大量纤维组织增生和蛋白沉积使腹膜、肠系膜明显增厚。肠袢相互粘连可发生肠梗阻。

（三）干酪型

多由渗出型或粘连型演变而来，可兼具上述两型的病理特点，并发症常见。以干酪坏死病变为主，坏死的肠系膜淋巴结参与其中，形成结核性脓肿。病灶可向肠管、腹腔或阴道穿破而形成窦道或瘘管。

【临床表现】

因原发病灶与感染途径不同、机体反应性及病理类型的不同而异。多起病缓慢，早期症状轻，以致不易被发现；少数起病急骤，以急性腹痛或骤起高热为主。

（一）全身症状

结核毒血症常见，主要是低热与中等热，呈弛张热或稽留热，可有盗汗。高热伴有明显毒血症主要见于渗出型、干酪型，或见于伴有粟粒型肺结核、干酪样肺炎等严重结核病的患者。后期有营养不良，出现消瘦、水肿、贫血、舌炎、口角炎、维生素A缺乏症等。

（二）腹痛

位于脐周、下腹或全腹，持续或阵发性隐痛。偶可表现为急腹症，系因肠系膜淋巴结结核或腹腔内其他结核的干酪性坏死病灶溃破引起，也可由肠结核急性穿孔引起。

（三）腹部触诊

常有揉面感，系腹膜遭受轻度刺激或因慢性炎症而增厚、腹壁肌张力增高、腹壁与腹内脏器粘连引起的触诊感觉，并非特征性体征。腹部压痛多较轻，如压痛明显，且有反跳痛时，提示干酪型结核性腹膜炎。

（四）腹胀、腹水

常有腹胀，伴有腹部膨隆，系结核毒血症或腹膜炎伴有肠功能紊乱所致，不一定有腹水。如有腹水，少量至中量多见。

（五）腹部肿块

多见于粘连型或干酪型，以脐周为主。肿块多由增厚的大网膜、肿大的肠系膜淋巴结、粘连成团的肠曲或干酪样坏死脓性物积聚而成，其大小不一，边缘不整，表面不平，可呈结节感，活动度小，可伴压痛。

笔记

（六）其他

腹泻常见，一般3～4次/日，粪便多呈糊样。多由腹膜炎所致的肠功能紊乱引起，偶可由溃疡型肠结核或干酪样坏死病变引起的肠管内瘘等引起。有时腹泻与便秘交替出现。可并发肠梗阻、肠瘘及腹腔脓肿等。

【实验室和其他检查】

（一）血象、红细胞沉降率与结核菌素试验

可有轻度至中度贫血。有腹腔结核病灶急性扩散或干酪型结核性腹膜炎患者的白细胞计数可增高。病变活动时血沉增快。结核菌素试验或T-SPOT实验呈强阳性有助本病诊断。

（二）腹水检查

腹水多为草黄色渗出液，静置后可自然凝固，少数为浑浊或淡血性，偶见乳糜性，比重一般超过1.018，蛋白质定性试验阳性，定量在30g/L以上，白细胞计数超过500×10^6/L，以淋巴细胞或单核细胞为主。但有时因低白蛋白血症，腹水蛋白含量减少，检测血清腹水白蛋白梯度有助诊断。结核性腹膜炎的腹水腺苷脱氨酶（ADA）活性常增高，但需排除恶性肿瘤，如测定ADA同工酶ADA2升高则对本病诊断有一定特异性。本病的腹水普通细菌培养结果应为阴性，结核分枝杆菌培养的阳性率很低，但取大量腹水浓缩后行结核分枝杆菌培养或动物接种可明显增高阳性率。

（三）腹部影像学检查

超声、CT、磁共振可见增厚的腹膜、腹水、腹腔内包块及瘘管。腹部X线平片可见到散在钙化影，为肠系膜淋巴结钙化。胃肠X线钡餐检查可发现肠粘连、肠结核、肠瘘、肠腔外肿块等征象。

（四）腹腔镜检查

适用于腹水较多、诊断有困难者。镜下可见腹膜、网膜、内脏表面有散在或集聚的灰白色结节，浆膜失去正常光泽，腹腔内条索状或幕状粘连；组织病理检查有确诊价值。腹腔镜检查禁用于有广泛腹膜粘连者。

【诊断和鉴别诊断】

有以下情况应考虑本病：①中青年患者，有结核病史，伴有其他器官结核病证据；②长期发热原因不明，伴有腹痛、腹胀、腹水、腹壁柔韧感或腹部包块；③腹水为渗出液，以淋巴细胞为主，普通细菌培养阴性，ADA（尤其是ADA2）明显增高；④X线胃肠钡餐检查发现肠粘连等征象及腹部平片有肠梗阻或散在钙化点；⑤结核菌素试验或T-SPOT试验呈强阳性。

典型病例可作出临床诊断，予抗结核治疗（2～4周）有效可确诊。不典型病例在排除禁忌证时，可行腹腔镜检查并作活检。

鉴别诊断如下。

（一）以腹水为主要表现者

1. 腹腔恶性肿瘤　包括腹膜转移癌、恶性淋巴瘤、腹膜间皮瘤等。如腹水找到癌细胞，腹膜转移癌可确诊。原发性肝癌或肝转移癌、恶性淋巴瘤在未有腹膜转移时，腹水细胞学检查为阴性，此时主要靠腹部超声、CT等检查，寻找原发灶。

2. 肝硬化腹水　多为漏出液，且伴失代偿期肝硬化典型表现。合并感染（原发性细菌性腹膜炎）时腹水可为渗出液性质，但腹水细胞以多形核为主，腹水普通细菌培养阳性。如腹水白细胞计数升高但以淋巴细胞为主，普通细菌培养阴性，而有结核病史、接触史或伴有其他器官结核病灶，应注意肝硬化合并结核性腹膜炎的可能。

3. 其他疾病引起的腹水　如慢性胰源性腹水、结缔组织病、Meigs综合征、Budd-Chiari综合征、缩窄性心包炎等。

（二）以腹块为主要表现者

可由腹块的部位、性状与腹部肿瘤（肝癌、结肠癌、卵巢癌等）及克罗恩病等鉴别，有时需开

笔记

腹探查。

（三）以发热为主要表现者

需与引起长期发热的其他疾病（伤寒、败血症等）鉴别。

（四）以急性腹痛为主要表现者

结核性腹膜炎可因干酪样坏死灶溃破而引起急性腹膜炎，或因肠梗阻而发生急性腹痛。

【治疗】

治疗的关键是及早给予合理、足够疗程的抗结核化学药物治疗，以达到早日康复、避免复发和防止并发症的目的。

（一）抗结核化学药物治疗

抗结核化学药物的选择、用法、疗程详见第二篇第七章。对粘连或干酪型病例，由于大量纤维增生，药物不易进入病灶，应联合用药，适当延长疗程。

（二）如有大量腹水，可适当放腹水以减轻症状

（三）手术治疗

适应证包括：①并发完全性或不全性肠梗阻，内科治疗无好转者；②急性肠穿孔，或腹腔脓肿经抗生素治疗未见好转者；③肠瘘经抗结核化疗与加强营养而未能闭合者；④本病诊断有困难，与急腹症不能鉴别时，可开腹探查。

（四）患者教育

同本章第一节。

【预防】

对肺、肠、肠系膜淋巴结、输卵管等结核病的早期诊断与积极治疗有助于预防本病。

（房静远）

笔记

第八章　炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一类多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症,有终生复发倾向,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)和克罗恩病(Crohn disease,CD)是其主要疾病类型。

【病因和发病机制】

由环境、遗传、感染和免疫多因素相互作用所致。

(一) 环境

饮食、吸烟、卫生条件、生活方式或暴露于某些不明因素,都是可能的环境因素。近几十年来,全球 IBD 的发病率持续增高,这一现象首先出现在社会经济高度发达的北美、北欧。以往该病在我国少见,现已成为常见疾病,这一疾病谱的变化,提示环境因素所发挥的重要作用。

(二) 遗传

IBD 发病具有遗传倾向。IBD 患者一级亲属发病率显著高于普通人群,而患者配偶的发病率不增加。CD 发病率单卵双胞显著高于双卵双胞。*NOD2/CARD*15 基因突变可能与 NF-κB(本篇第一章)的活化水平有关,但该基因突变主要见于白种人,反映了不同种族、人群遗传背景的不同。

(三) 感染

多种微生物参与了 IBD 的发生与发展。基于下述研究结果新近的观点认为,IBD 是针对自身正常肠道菌群的异常免疫反应性疾病。①用转基因或基因敲除方法造成免疫缺陷的 IBD 动物模型,在肠道无菌环境下不发生肠道炎症,但在肠道正常菌群状态下,则出现肠道炎症;②临床上观察到肠道细菌滞留易使 CD 进入活动期,抗生素或微生态制剂对某些 IBD 患者有益。

(四) 免疫

持续的天然免疫反应及 Th1 细胞异常激活等释放出各种炎症介质及免疫调节因子,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α、IL-2、IL-4、IFN-γ 等参与了肠黏膜屏障的免疫损伤。针对这些炎症反应通路上的重要分子而开发的生物制剂,如抗 TNF-α 单克隆抗体等所产生的显著治疗效果,反证了肠黏膜免疫屏障在 IBD 发生、发展、转归过程中始终发挥重要作用。

IBD 的发病机制可概括为:环境因素作用于遗传易感者,在肠道菌群的参与下,启动了难以停止的、发作与缓解交替的肠道天然免疫及获得性免疫反应,导致肠黏膜屏障损伤、溃疡经久不愈、炎性增生等病理改变。UC 和 CD 是同一疾病的不同亚类,组织损伤的基本病理过程相似,但可能由于致病因素及机制上的差异,导致病理表现不同。对于病理学不能确定为 UC 或 CD 的结肠炎,称为未定型结肠炎。

第一节　溃疡性结肠炎

本病可发生在任何年龄,多见于 20～40 岁,亦可见于儿童或老年。男女发病率无明显差别。我国 UC 近年患病率明显增加,虽然患者病情多较欧美国家的轻,但重症也较常见。

【病理】

病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层,呈连续性弥漫性分布。病变多自直肠开始,逆行向近

笔记

段发展，可累及全结肠甚至末段回肠。活动期时结肠固有膜内弥漫性淋巴细胞、浆细胞、单核细胞等细胞浸润，黏膜糜烂、溃疡及隐窝炎、隐窝脓肿。慢性期时隐窝结构紊乱、腺体萎缩变形、排列紊乱、数目减少，杯状细胞减少，出现潘氏细胞化生及炎性息肉。

由于结肠病变一般限于黏膜与黏膜下层，很少深入肌层，所以并发结肠穿孔、瘘管或周围脓肿少见。少数重症患者病变累及结肠壁全层，可发生中毒性巨结肠。此时，肠壁重度充血、肠腔膨大、肠壁变薄，溃疡累及肌层至浆膜层，可致急性穿孔。病程>20 年的患者发生结肠癌风险较正常人增高 10～15 倍。

【临床表现】

反复发作的腹泻、黏液脓血便及腹痛是 UC 的主要临床症状。起病多为亚急性，少数急性起病。病程呈慢性经过，发作与缓解交替，少数症状持续并逐渐加重。病情轻重与病变范围、临床分型及病期等有关。

（一）消化系统表现

1. 腹泻和黏液脓血便 见于绝大多数患者。腹泻主要与炎症导致大肠黏膜对水、钠吸收障碍以及结肠运动功能失常有关；黏液脓血便是本病活动期的重要表现，系黏膜炎性渗出、糜烂及溃疡所致。大便次数及便血的程度与病情轻重有关，轻者排便 2～4 次/日，便血轻或无；重者>10 次/日，脓血显见，甚至大量便血。粪质多数为糊状，重症可呈稀水样大便。病变限于直肠或累及乙状结肠的患者，除可有便频、便血外，偶尔表现为便秘，这是病变引起直肠排空功能障碍所致。

2. 腹痛 多有轻至中度腹痛，为左下腹或下腹阵痛，亦可累及全腹。常有里急后重，便后腹痛缓解。轻者可无腹痛或仅有腹部不适。重者如并发中毒性巨结肠或炎症波及腹膜，可有持续剧烈腹痛。

3. 其他症状 可有腹胀、食欲不振、恶心、呕吐等。

4. 体征 轻、中型患者仅有左下腹轻压痛，有时可触及痉挛的降结肠或乙状结肠。重型和暴发型患者常有明显压痛甚至肠型。若出现腹肌紧张、反跳痛、肠鸣音减弱等体征，应注意中毒性巨结肠、肠穿孔等并发症。

（二）全身反应

1. 发热 一般出现在中、重型患者的活动期，呈低至中度，高热多提示有严重感染、并发症或病情急性进展。

2. 营养不良 衰弱、消瘦、贫血、低蛋白血症、水与电解质平衡紊乱等多出现在重症或病情持续活动者。

（三）肠外表现

包括外周关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、巩膜外层炎、前葡萄膜炎、口腔复发性溃疡等，这些肠外表现在结肠炎控制或结肠切除后可以缓解或恢复；骶髂关节炎、强直性脊柱炎、原发性硬化性胆管炎及少见的淀粉样变性、急性发热性嗜中性皮肤病等，可与 UC 共存，但与 UC 本身的病情变化无关。

（四）临床分型

按其病程、程度、范围及病期进行综合分型：

1. 临床类型 ①初发型：指无既往史的首次发作；②慢性复发型：临床上最多见，发作期与缓解期交替；③慢性持续型：症状持续，间以症状加重的急性发作；④急性型：急性起病，病情严重，全身毒血症状明显，可伴中毒性巨结肠、肠穿孔、败血症等并发症。上述各型可相互转化。

笔记

2. 临床严重程度 轻度：腹泻<4 次/日，便血轻或无，无发热，贫血无或轻，血沉正常。重

度：腹泻>6 次/日，有明显黏液脓血便，体温>37.5℃、脉搏>90 次/分，血红蛋白<100g/L，血沉>30mm/h。中度：介于轻度与重度之间。

3. 病变范围 可分为直肠炎、左半结肠炎（结肠脾曲以远）、全结肠炎（病变扩展至结肠脾曲以近或全结肠）。

4. 病情分期 分为活动期和缓解期，很多患者在缓解期可因饮食失调、劳累、精神刺激、感染等加重症状，使疾病转为活动期。

【并发症】

（一）中毒性巨结肠（toxic megacolon）

约5%的重症 UC 患者可出现中毒性巨结肠，此时结肠病变广泛而严重，累及肌层与肠肌神经丛，肠壁张力减退，结肠蠕动消失，肠内容物与气体大量积聚，致急性结肠扩张，一般以横结肠为最严重。常因低钾、钡剂灌肠、使用抗胆碱能药物或阿片类制剂而诱发。临床表现为病情急剧恶化，毒血症明显，有脱水与电解质平衡紊乱，出现肠型、腹部压痛，肠鸣音消失。血白细胞显著升高。X 线腹部平片可见结肠扩大，结肠袋形消失。本并发症易引起急性肠穿孔，预后差。

（二）直肠结肠癌变

多见于广泛性结肠炎、幼年起病而病程漫长者，病程>20 年的患者发生结肠癌风险较正常人增高 10～15 倍。

（三）其他并发症

结肠大出血发生率约3%；肠穿孔多与中毒性巨结肠有关；肠梗阻少见，发生率远低于 CD。

【实验室和其他检查】

（一）血液

血红蛋白降低反映贫血；白细胞数增加、血沉加快及 C-反应蛋白增高均提示 UC 进入活动期。

（二）粪便

肉眼观常有黏液脓血，显微镜检见红细胞和脓细胞，急性发作期可见巨噬细胞。应注意通过粪便病原学检查，排除感染性结肠炎。

（三）自身抗体

外周血中性粒细胞胞质抗体（p-ANCA）和酿酒酵母抗体（ASCA）可能分别为 UC 和 CD 的相对特异性抗体，如能检出，有助于 UC 和 CD 的诊断和鉴别诊断。

（四）结肠镜

是本病诊断与鉴别诊断的最重要手段之一，检查时，应尽可能观察全结肠及末段回肠，确定病变范围，必要时取活检。UC 病变呈连续性、弥漫性分布，从直肠开始逆行向近端扩展，内镜下所见黏膜改变有：①黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失、充血、水肿、易脆、出血及脓性分泌物附着；②病变明显处见弥漫性糜烂和多发性浅溃疡；③慢性病变常见黏膜粗糙、呈细颗粒状，炎性息肉及桥状黏膜，在反复溃疡愈合、瘢痕形成过程中，结肠变形缩短、结肠袋变浅、变钝或消失。

（五）X 线钡剂灌肠

主要 X 线征有：①黏膜粗乱和（或）颗粒样改变；②多发性浅溃疡，表现为管壁边缘毛糙呈毛刺状或锯齿状以及见小龛影，亦可有炎症性息肉而表现为多个小的圆或卵圆形充盈缺损；③肠管缩短，结肠袋消失，肠壁变硬，可呈铅管状。结肠镜检查比 X 线钡剂灌肠检查准确，有条件宜作结肠镜全结肠检查，检查有困难时辅以钡剂灌肠检查。重型或暴发型病例不宜做钡剂灌肠检查，以免加重病情或诱发中毒性巨结肠。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

具有持续或反复发作腹泻和黏液脓血便、腹痛、里急后重，伴有（或不伴）不同程度全身症状者，在排除急性自限性结肠炎、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核等感染性结肠炎及结肠 CD、缺血性肠炎、放射性肠炎等基础上，具有上述结肠镜检查重要改变中至少 1 项及黏膜活检组织学所见可以诊断本病。一个完整的诊断应包括其临床类型、临床严重程度、病变范围、病情分期及并发症。

初发病例、临床表现、结肠镜改变不典型者，暂不作出诊断，须随访 3 ~ 6 个月，观察发作情况。

本病组织病理改变无特异性，各种病因均可引起类似的肠道炎症改变，故只有在认真排除各种可能有关的病因后才能作出本病诊断。

（一）急性细菌性结肠炎

各种肠道细菌感染，粪便可分离出致病菌，抗生素治疗有良好效果，通常在 4 周内痊愈。

（二）阿米巴肠炎

病变主要侵犯右侧结肠，也可累及左侧结肠，结肠溃疡较深，边缘潜行，溃疡间的黏膜多属正常。粪便或结肠镜取溃疡渗出物检查可找到溶组织阿米巴滋养体或包囊。血清抗阿米巴抗体阳性。抗阿米巴治疗有效。

（三）血吸虫病

有疫水接触史，常有肝脾大，粪便检查可发现血吸虫卵，孵化毛蚴阳性。直肠镜检查在急性期可见黏膜黄褐色颗粒，活检黏膜压片或组织病理检查发现血吸虫卵。血清血吸虫抗体检测亦有助鉴别。

（四）CD

与 CD 的鉴别要点列于表 4-8-1，少数情况下，临床上会遇到两病一时难于鉴别者，此时可诊断为未定型结肠炎。

表 4-8-1 UC 与结肠 CD 的鉴别

	UC	结肠 CD
症状	脓血便多见	脓血便较少见
病变分布	连续	节段性
直肠受累	绝大多数	少见
肠腔狭窄	少见，中心性	多见、偏心性
溃疡及黏膜	溃疡浅，黏膜弥漫性充血水肿、颗粒状，脆性增加	纵行溃疡、黏膜呈卵石样，病变间的黏膜正常
组织病理	固有膜全层弥漫性炎症、隐窝脓肿、隐窝结构明显异常、杯状细胞减少	裂隙状溃疡、非干酪性肉芽肿、黏膜下层淋巴细胞聚集

（五）大肠癌

多见于中年以后，经直肠指检常可触到肿块，结肠镜及活检可确诊。须注意 UC 也可发生结肠癌变。

（六）肠易激综合征

粪便可有黏液但无脓血，显微镜检查正常，隐血试验阴性。结肠镜检查无器质性病变证据。

（七）其他

需与其他感染性肠炎（如抗生素相关性肠炎、肠结核、真菌性肠炎等）、缺血性结肠炎、放射性肠炎、过敏性紫癜、胶原性结肠炎、结肠息肉病、结肠憩室炎以及 HIV 感染合并的结肠炎等鉴别。

笔记

【治疗】

目的是控制急性发作,黏膜愈合,维持缓解,减少复发,防治并发症。

(一) 控制炎症反应

1. 5-氨基水杨酸(5-ASA) 5-ASA 几乎不被吸收,可抑制肠黏膜的前列腺素合成和炎症介质白三烯的形成,对肠道炎症有显著的抗炎作用。剂量为 4g/d,分 4 次口服。由于 5-ASA 在胃酸内多被分解失效,因此常通过下述给药系统进入肠道,发挥其药理作用。

(1) 柳氮磺吡啶(SASP):5-ASA 通过偶氮键连接于磺胺吡啶,使之能通过胃,进入肠道。在结肠,SASP 的偶氮键被细菌打断,5-ASA 得以释放,发挥其抗炎作用,是治疗轻、中度或经糖皮质激素治疗已有缓解的重度 UC 常用药物。该药价格便宜。不良反应分为两类,一类是剂量相关的不良反应如恶心、呕吐、食欲减退、头痛、可逆性男性不育等,餐后服药可减轻消化道反应。另一类不良反应属于过敏,有皮疹、粒细胞减少、自身免疫性溶血、再生障碍性贫血等,因此服药期间应定期复查血象,一旦出现此类不良反应,应改用其他药物。

(2) 奥沙拉嗪:通过偶氮键连接 2 分子 5-ASA,在胃及小肠中不被吸收也不被分解,到达结肠后,其偶氮键在细菌作用下断裂,分解为 2 分子 5-ASA 并作用于结肠炎症黏膜,疗效与 SASP 相仿,但降低了不良反应率。缺点是价格昂贵,适宜于对 SASP 不能耐受者。

(3) 美沙拉嗪:由乙基纤维素包裹 5-ASA,其 pH 依赖释放的微丸颗粒通过幽门进入小肠,在肠道碱性环境下释放出 5-ASA。5-ASA 的灌肠剂适用于病变局限在直肠及乙状结肠者,栓剂适用于病变局限在直肠者。

2. 糖皮质激素 对急性发作期有较好疗效。可用于对 5-ASA 疗效不佳的轻、中度患者,特别适用于重度的患者。一般予口服泼尼松 0.75 ~ 1mg/kg,口服最大剂量一般为 60mg/d;重症患者先予大剂量静脉滴注,如氢化可的松 300mg/d 和甲泼尼龙 48mg/d,7 ~ 10 天后改为口服泼尼松 60mg/d。病情缓解后初期以每 1 ~ 2 周减少 5mg,至 20mg 后需适当延长减药时间至停药。减量期间加用 5-ASA 逐渐接替激素治疗。

病变局限在直肠乙状结肠患者,可用琥珀酸钠氢化可的松(不能用氢化可的松醇溶制剂)100mg 或地塞米松 5mg 加生理盐水 100ml 作保留灌肠,每晚 1 次。病变局限于直肠者也可用布地奈德泡沫灌肠剂 2mg 保留灌肠,每晚 1 次,该药是以局部作用为主的糖皮质激素,故全身不良反应较少。

3. 免疫抑制剂 硫唑嘌呤或巯嘌呤可试用于对激素治疗效果不佳或对激素依赖的慢性持续型病例,加用这类药物后可逐渐减少激素用量甚至停用,使用方法及注意事项详见本章第二节。对严重 UC 急性发作,静脉用糖皮质激素治疗无效时,可应用环孢素 2 ~ 4mg/(kg · d)静脉滴注,大部分患者可取得暂时缓解而避免急症手术。

本病缓解期控制炎症主要以 5-ASA 作维持治疗,如患者活动期缓解是由硫唑嘌呤或巯嘌呤所诱导,则仍用相同剂量该类药维持。维持治疗的疗程尚无一致意见,但一般认为至少要维持 4 年。

(二) 对症治疗

及时纠正水、电解质平衡紊乱;贫血者可输血;低蛋白血症者应补充白蛋白。病情严重应禁食,并予完全胃肠外营养治疗。

对腹痛、腹泻的对症治疗,要权衡利弊,使用抗胆碱能药物或止泻药如地芬诺酯(苯乙哌啶)或洛哌丁胺宜慎重,在重症患者应禁用,因有诱发中毒性巨结肠的危险。

抗生素治疗对一般病例并无指征。但对重症有继发感染者,应积极抗菌治疗,给予广谱抗生素,静脉给药,合用甲硝唑对厌氧菌感染有效。

(三) 患者教育

1. 活动期患者应有充分休息,调节好情绪,避免心理压力过大。
2. 急性活动期可给予流质或半流饮食,病情好转后改为富营养、易消化的少渣饮食,调味不

笔记

宜过于辛辣。注重饮食卫生,避免肠道感染性疾病。不宜长期饮酒。

3. 按医嘱服药及定期医疗随访,不要擅自停药。反复病情活动者,应有终生服药的心理准备。

（四）手术治疗

紧急手术指征为:并发大出血、肠穿孔及合并中毒性巨结肠经积极内科治疗无效且伴严重毒血症状者。择期手术指征:①并发结肠癌变;②内科治疗效果不理想而严重影响生活质量,或虽然用糖皮质激素可控制病情但糖皮质激素不良反应太大不能耐受者。一般采用全结肠切除加回肠肛门小袋吻合术。

【预后】

本病呈慢性过程,大部分患者反复发作,轻度及长期缓解者预后较好。急性暴发型、有并发症及年龄超过60岁者预后不良,但近年由于治疗水平提高,病死率已明显下降。慢性持续活动或反复发作频繁,预后较差,但如能合理选择手术治疗,亦可望恢复。病程漫长者癌变危险性增加,应注意随访,推荐对病程8~10年以上的广泛性或全结肠炎和病程30~40年以上的左半结肠炎、直肠乙状结肠炎患者,应行监测性结肠镜检查,每2年1次。

第二节 克罗恩病

是一种慢性炎性肉芽肿性疾病,多见于末段回肠和邻近结肠,但从口腔至肛门各段消化道均可受累,呈节段性或跳跃式分布。临床以腹痛、腹泻、体重下降、腹块、瘘管形成和肠梗阻为特点,可伴有发热等全身表现以及关节、皮肤、眼、口腔黏膜等肠外损害。重症患者迁延不愈,预后不良。

发病年龄多在15~30岁,但首次发作可出现在任何年龄组,男女患病率近似。本病在欧美多见,我国近年CD发病率逐渐增多。

【病理】

病变分布可有:同时累及回肠末段与邻近右侧结肠,仅累及小肠及局限在结肠者。病变累及口腔、食管、胃、十二指肠较少见。

CD的大体形态特点为:①病变呈节段性或跳跃性,而不呈连续性;②黏膜溃疡的特点:早期呈鹅口疮样溃疡;随后溃疡增大、融合,形成纵行溃疡和裂隙溃疡,将黏膜分割呈鹅卵石样外观;③病变累及肠壁全层,肠壁增厚变硬,肠腔狭窄。

CD的组织学特点为:①非干酪性肉芽肿,由类上皮细胞和多核巨细胞构成,可发生在肠壁各层和局部淋巴结;②裂隙溃疡,呈缝隙状,可深达黏膜下层甚至肌层;③肠壁各层炎症,伴固有膜底部和黏膜下层淋巴细胞聚集、黏膜下层增宽、淋巴管扩张及神经节炎等。

肠壁全层病变致肠腔狭窄,可发生肠梗阻。溃疡穿孔引起局部脓肿,或穿透至其他肠段、器官、腹壁,形成内瘘或外瘘。肠壁浆膜纤维素渗出、慢性穿孔均可引起肠粘连。

【临床表现】

起病大多隐匿,从发病早期症状出现至确诊往往需数月至数年。病程呈慢性、长短不等的活动期与缓解期交替,有终生复发倾向。少数急性起病,可表现为急腹症,如急性阑尾炎或急性肠梗阻。腹痛、腹泻和体重下降三大症状是本病的主要临床表现。但本病的临床表现复杂多变,这与临床类型、病变部位、病期及并发症有关。

（一）消化系统表现

1. **腹痛** 为最常见症状。多位于右下腹或脐周,间歇性发作,常为痉挛性阵痛伴肠鸣增加。常于进餐后加重,排便或肛门排气后缓解。腹痛的发生可能与进餐引起胃肠反射或肠内容物通过炎症、狭窄肠段,引起局部肠痉挛有关。体检常有腹部压痛,部位多在右下腹。腹痛亦可由部分或完全性肠梗阻引起,此时伴有肠梗阻症状。出现持续性腹痛和明显压痛,提示炎症波及腹膜或腹腔内脓肿形成。全腹剧痛和腹肌紧张,提示病变肠段急性穿孔。

笔记

2. 腹泻 亦为本病常见症状，主要由病变肠段炎症渗出、蠕动增加及继发性吸收不良引起。腹泻先是间歇发作，病程后期可转为持续性。粪便多为糊状，一般无脓血和黏液。病变累及下段结肠或肛门直肠者，可有黏液血便及里急后重。

3. 腹部包块 见于10% ~20% 患者，由于肠粘连、肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大、内瘘或局部脓肿形成所致。多位于右下腹与脐周。固定的腹块提示有粘连，多已有内瘘形成。

4. 瘘管形成 是CD的特征性临床表现，因透壁性炎性病变穿透肠壁全层至肠外组织或器官而成。瘘分内瘘和外瘘，前者可通向其他肠段、肠系膜、膀胱、输尿管、阴道、腹膜后等处，后者通向腹壁或肛周皮肤。肠段之间内瘘形成可致腹泻加重及营养不良。肠瘘通向的组织与器官因粪便污染可致继发性感染；外瘘或通向膀胱、阴道的内瘘均可见粪便与气体排出。

5. 肛门周围病变 包括肛门周围瘘管、脓肿及肛裂等病变，有时这些病变可为本病的首发或突出的临床表现。

（二）全身表现

本病全身表现较多且较明显，主要有：

1. 发热 为常见的全身表现之一，与肠道炎症活动及继发感染有关。间歇性低热或中度热常见，少数呈弛张高热伴毒血症。少数患者以发热为主要症状，甚至较长时间不明原因发热之后才出现消化道症状。

2. 营养障碍 由慢性腹泻、食欲减退及慢性消耗等因素所致。主要表现为体重下降，可有贫血、低蛋白血症和维生素缺乏等表现。青春期前患者常有生长发育迟滞。

（三）肠外表现

本病肠外表现与UC的肠外表现相似，但发生率较高，以口腔黏膜溃疡、皮肤结节性红斑、关节炎及眼病为常见。

（四）临床分型

有助于全面估计病情和预后，制订治疗方案。

1. 临床类型 依疾病行为（B）可分为非狭窄非穿通型（B1）、狭窄型（B2）和穿透型（B3）以及伴有肛周病变（P）。各型可有交叉或互相转化。

2. 病变部位（L） 可分为回肠末段（L1）、结肠（L2）、回结肠（L3）和上消化道（L4）。

3. 严重程度 根据主要临床表现的程度及并发症计算CD活动指数（CDAI），用于区分疾病活动期与缓解期、估计病情严重程度（轻、中、重）和评定疗效。

【并发症】

肠梗阻最常见，其次是腹腔内脓肿，偶可并发急性穿孔或大量便血。直肠或结肠黏膜受累者可发生癌变。

【实验室和其他检查】

（一）实验室检查

详见本章第一节。

（二）影像学检查

较传统胃肠钡剂造影，CT或磁共振肠道显像（CT/MR enterography，CTE/MRE）可更清晰显示小肠病变，主要可见内外窦道形成，肠腔狭窄、肠壁增厚、强化，形成“木梳征”和肠周脂肪液化等征象。胃肠钡剂造影及钡剂灌肠可见肠黏膜皱襞粗乱、纵行性溃疡或裂沟、鹅卵石征、假息肉、多发性狭窄或肠壁僵硬、瘘管形成等征象，由于肠壁增厚，可见填充钡剂的肠袢分离，提示病变呈节段性分布特性。腹部超声、CT、MRI可显示肠壁增厚、腹腔或盆腔脓肿、包块等。

（三）肠镜检查

胶囊内镜、结肠镜及推进式小肠镜可见阿弗他溃疡或纵行溃疡，黏膜鹅卵石样改变，肠腔狭窄或肠壁僵硬，炎性息肉等，病变之间黏膜外观正常，病变呈节段性、非对称性分布。胶囊内镜

笔记

适宜于CD早期、无肠腔狭窄时,否则可增加胶囊滞留的风险。

【诊断和鉴别诊断】

对慢性起病,反复发作性右下腹或脐周痛、腹泻、体重下降,特别是伴有肠梗阻、腹部压痛、腹块、肠瘘、肛周病变、发热等表现者,临床上应考虑本病。世界卫生组织提出的CD诊断要点列于表4-8-2,对初诊的不典型病例,应通过随访观察,逐渐明确诊断。

表4-8-2 CD诊断要点

		临床	影像	内镜	活检	切除标本
1	非连续性或节段性病变		+	+		+
2	卵石样黏膜或纵行溃疡		+	+		+
3	全壁性炎性反应改变	+(腹块)	+(狭窄)	+(狭窄)		+
4	非干酪性肉芽肿				+	+
5	裂沟、瘘管	+	+			+
6	肛门部病变	+			+	+

注:具有上述1、2、3者为疑诊;再加上4、5、6三者之一可确诊;具备第4项者,只要再加上1、2、3三者之二亦可确诊

CD需与各种肠道感染性或非感染性炎症疾病及肠道肿瘤鉴别;急性发作时须除外阑尾炎;慢性过程中常需与肠结核、肠淋巴瘤进行鉴别;病变单纯累及结肠者应与UC进行鉴别。

(一)肠结核

鉴别要点列于本篇第七章表4-7-1。

(二)小肠恶性淋巴瘤

原发性小肠恶性淋巴瘤可较长时间内局限在小肠,部分患者肿瘤可呈多灶性分布,此时与CD鉴别有一定困难。如X线检查见一肠段内广泛侵蚀、呈较大的指压痕或充盈缺损,超声或CT检查肠壁明显增厚、腹腔淋巴结肿大,有利于小肠恶性淋巴瘤诊断。小肠恶性淋巴瘤一般进展较快。双气囊小肠镜下活检或必要时手术探查可获病理确诊。

(三)UC

鉴别要点见本章第一节。

(四)急性阑尾炎

腹泻少见,常有转移性右下腹痛,压痛限于麦氏点,血常规检查白细胞计数增高更为显著,可资鉴别,但有时需开腹探查才能明确诊断。

(五)其他

如血吸虫病、阿米巴肠炎、其他感染性肠炎(耶尔森菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌等感染)、贝赫切特病、药物性肠病(如NSAIDs所致)、嗜酸性粒细胞性肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、胶原性结肠炎、各种肠道恶性肿瘤以及各种原因引起的肠梗阻,在鉴别诊断中均需考虑。

【治疗】

CD治疗目的及药物应用与UC相似,但具体实施有所不同。5-ASA应视病变部位选择,对CD的疗效逊于对UC。对糖皮质激素无效或依赖的患者在CD中多见,因此免疫抑制剂、抗生素和生物制剂在CD使用较为普遍。相当部分CD患者在疾病过程中最终因并发症而需手术治疗,但术后复发率高。为减少手术以及生物制剂的应用,治疗目标为黏膜愈合。

(一)控制炎症反应

1. 活动期

(1)5-ASA:SASP仅适用于病变局限在结肠的轻度患者;美沙拉嗪能在回肠末段、结肠定位释放,适用于轻度回结肠型及轻度结肠型患者。

笔记

(2)糖皮质激素:对控制病情活动有较好疗效,适用于各型中、重度患者以及对5-ASA无效

的中度患者。部分患者表现为激素无效或依赖(减量或停药短期复发),对这些患者应考虑加用免疫抑制剂。布地奈德全身不良反应较少,疗效则略逊于系统作用糖皮质激素,有条件可用于轻、中度回结肠型患者,口服剂量每次3mg,3次/日。

(3)免疫抑制剂:硫唑嘌呤或巯嘌呤适用于对激素治疗无效或对激素依赖的患者,加用这类药物后可逐渐减少激素用量乃至停用。剂量为硫唑嘌呤1.5~2.5mg/(kg·d)或巯嘌呤0.75~1.5mg/(kg·d),该类药显效时间约需3~6月,维持用药可至3年或以上。其严重不良反应主要是白细胞减少等骨髓抑制表现,应用时应严密监测。对硫唑嘌呤或巯嘌呤不耐受者可试换用甲氨蝶呤。

(4)抗菌药物:某些抗菌药物如硝基咪唑类、喹诺酮类药物应用于本病有一定疗效。甲硝唑对肛周病变、环丙沙星对瘘有效。上述药物长期应用不良反应多,故临床上一般与其他药物联合短期应用,以增强疗效。

(5)生物制剂:英夫利昔单抗(infliximab)是一种抗TNF-α的人鼠嵌合体单克隆抗体,为促炎细胞因子的拮抗剂,临床试验证明对传统治疗无效的活动性CD有效,重复治疗可取得长期缓解,近年已在临床使用。

2. 缓解期 用5-ASA或糖皮质激素取得缓解者,可用5-ASA维持缓解,剂量与诱导缓解的剂量相同。因糖皮质激素无效或依赖而加用硫唑嘌呤或巯嘌呤取得缓解者,继续以相同剂量硫唑嘌呤或巯嘌呤维持缓解。使用英夫利昔单抗取得缓解者,推荐继续定期使用以维持缓解。维持缓解治疗用药时间可至3年以上。

(二)对症治疗

纠正水、电解质平衡紊乱;贫血者可输血,低蛋白血症者输注人血清白蛋白。重症患者酌用要素饮食或全胃肠外营养,除营养支持外还有助诱导缓解。

腹痛、腹泻必要时可酌情使用抗胆碱能药物或止泻药,合并感染者静脉途径给予广谱抗生素。

(三)患者教育

必须戒烟,余同本章第一节。

(四)手术治疗

因手术后复发率高,故手术适应证主要是针对并发症,包括完全性肠梗阻、瘘管与腹腔脓肿、急性穿孔或不能控制的大量出血。应注意,对肠梗阻要区分炎症活动引起的功能性痉挛与纤维狭窄引起的机械梗阻,前者经禁食、积极内科治疗多可缓解而不需手术;对没有合并脓肿形成的瘘管,积极内科保守治疗有时亦可闭合,合并脓肿形成或内科治疗失败的瘘管才是手术指征。手术方式主要是切除病变肠段。术后复发的预防。选用美沙拉嗪者应在半年进行内镜检查;一旦内镜下复发,建议用硫唑嘌呤或巯嘌呤,对易于复发的高危患者可考虑使用英夫利昔单抗。预防用药推荐在术后2周开始,持续时间不少于3年。

【预后】

本病可经治疗好转,也可自行缓解。但多数患者反复发作,迁延不愈,其中部分患者在其病程中因出现并发症而手术治疗,预后较差。

(钱家鸣)

笔记



第九章 结直肠癌

结直肠癌(colorectal carcinoma)即大肠癌,包括结肠癌与直肠癌,是常见的恶性肿瘤。其发病率在世界不同地区差异很大,以北美洲、大洋洲最高,欧洲居中,亚非地区较低。我国南方,特别是东南沿海明显高于北方。近20多年来,世界上多数国家结直肠癌(主要是结肠癌)发病率呈上升趋势。我国结直肠癌发病率上升趋势亦十分明显。

【病因和发病机制】

(一)环境因素

高脂肪食谱与食物纤维不足是主要因素,肠道菌群紊乱亦参与结直肠癌的发生。

(二)遗传因素

从遗传学观点,可将结直肠癌分为遗传性(家族性)和非遗传性(散发性)。前者的典型例子如家族性腺瘤性息肉病(family adenomatus polyposis,FAP)和家族遗传性非息肉病结直肠癌。后者主要是由环境因素引起基因突变,即便是散发性结直肠癌,遗传亦起重要作用。

(三)高危因素

1. 结直肠腺瘤 结直肠腺瘤并非完全等同于结直肠息肉。结直肠息肉分为肿瘤性和非肿瘤性息肉,肿瘤性息肉属于腺瘤,归属于上皮内瘤变范畴,是结直肠癌最主要的癌前疾病。同样,腺瘤不一定都表现为息肉样新生物,也有部分扁平状病变。

具备以下三项条件之一者即为进展性腺瘤,或称高危腺瘤。①息肉或病变直径≥10mm;②绒毛状腺瘤或混合性腺瘤中绒毛样结构超过25%;③伴有高级别上皮内瘤变者。

肠道息肉数目>100者称为肠道息肉病,包括FAP、Peutz-Jeghers综合征等。

2. IBD 特别是UC可发生癌变,多见于幼年起病、病变范围广而病程长或伴有原发性硬化性胆管炎者。

3. 其他高危人群或高危因素 除前述情况外,其他高危因素还包括:①大便隐血阳性;②一级亲属有结直肠癌病史;③本人有癌症史;④长期吸烟者或肥胖者,特别是年龄>50岁者;⑤符合下列6项之任2项者:慢性腹泻、慢性便秘、黏液血便、慢性阑尾炎或阑尾切除史、慢性胆囊炎或胆囊切除史、长期精神压抑;⑥有盆腔放疗史者。

关于结直肠癌发生途径,包括腺瘤-腺癌途径(含锯齿状途径)、从无到有途径和炎症-癌症途径。

【病理】

据我国有关资料分析,国人结直肠癌发生部位半数左右位于直肠(较欧美为高),1/5位于乙状结肠,其余依次为盲肠、升结肠、降结肠、横结肠。但近年国内外资料均提示右半结肠癌发病率有增高而直肠癌发病率下降。

(一)病理形态

早期结直肠癌是指癌瘤局限于结直肠黏膜及黏膜下层,进展期结直肠癌则为肿瘤已侵入固有肌层。进展期结直肠癌病理大体分为肿块型、浸润型和溃疡型三型。

(二)组织学分类

常见的组织学类型有腺癌、腺鳞癌、梭形细胞癌、鳞状细胞癌和未分化癌等;腺癌最多见,其又包括筛状粉刺型腺癌、髓样癌、微乳头癌、黏液腺癌、锯齿状腺癌和印戒细胞癌6个变型。

(三)临床病理分期

采用美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)提出的结直肠癌TNM分期系统

笔记

(2009年第7版)对结直肠癌进行病理学分期。

(四) 转移途径

本病的转移途径包括:①直接蔓延;②淋巴转移;③血行播散。

【临床表现】

本病男女差别不大,但其中直肠癌男性较多见,年轻结肠癌患者男性多见。我国结直肠肿瘤(包括结直肠癌和腺瘤)发病率从50岁开始明显上升,75~80岁间到达高峰,然后缓慢下降。我国发病年龄多在40~60岁,发病高峰在50岁左右,但30岁以下的青年结直肠癌并不少见。

结直肠癌起病隐匿,早期常仅见粪便隐血阳性,随后可出现下列临床表现。

(一) 排便习惯与粪便性状改变

常为本病最早出现的症状。多以血便为突出表现,或有痢疾样脓血便伴里急后重。有时表现为顽固性便秘,大便形状变细。也可表现为腹泻与糊状大便,或腹泻与便秘交替,粪质无明显黏液脓血,多见于右侧结直肠癌。

(二) 腹痛

多见于右侧结直肠癌。表现为右腹钝痛,或同时涉及右上腹、中上腹。因病变可使胃结肠反射加强,可出现餐后腹痛。结直肠癌并发肠梗阻时腹痛加重或为阵发性绞痛。

(三) 腹部肿块

提示已届中晚期,其位置则取决于癌的部位。

(四) 直肠肿块

多数直肠癌患者经指检可以发现直肠肿块,质地坚硬,表面呈结节状,有肠腔狭窄,指检后的指套上有血性黏液。

(五) 全身情况

可有贫血、低热,多见于右侧结直肠癌。晚期患者有进行性消瘦、恶病质、腹水等。

右侧结直肠癌以全身症状、贫血和腹部包块为主要表现;左侧结直肠癌则以便血、腹泻、便秘和肠梗阻等症状为主。并发症见于晚期,主要有肠梗阻、肠出血及癌肿腹腔转移引起的相关并发症。左侧结直肠癌有时会以急性完全性肠梗阻为首次就诊原因。

【实验室和其他检查】

(一) 粪便隐血

粪便隐血试验对本病的诊断虽无特异性,亦非确诊手段,但方法简便易行,可作为普查筛检或早期诊断的线索。

(二) 结肠镜

对结直肠癌具确诊价值。通过结肠镜能直接观察全结直肠的肠壁、肠腔的改变,并确定肿瘤的部位、大小,初步判断浸润范围,取活检可获确诊。早期结直肠癌的内镜下形态分为隆起型和平坦型。

结肠镜下黏膜染色技术可显著提高微小病变尤其是平坦型病变的发现率。采用染色放大结肠镜技术结合腺管开口分型有助于判断病变性质和浸润深度。超声内镜技术有助于判断结直肠癌的浸润深度,对结直肠癌的T分期准确性较高,有助于判定是否适合内镜下治疗。

(三) X线钡剂灌肠

临床上可采用钡灌肠气钡双重对比造影分析用于结直肠肿瘤的辅助检查,但其诊断价值不如内镜。可发现充盈缺损、肠腔狭窄、黏膜皱襞破坏等征象,显示癌肿部位和范围。对结肠镜检查因肠腔狭窄等原因未能继续进镜者,钡剂灌肠有助于对肠镜未及肠段的检查。

(四) CT结肠成像

主要用于了解结直肠癌肠外浸润及转移情况,有助于进行临床病理分期,以制订治疗方案,

笔记

对术后随访亦有价值。但对早期诊断价值有限，且不能对病变活检，对细小或扁平病变存在假阴性、因粪便可出现假阳性等。

（五）其他

结直肠癌的血清学诊断尚不够灵敏和特异，CEA 和 CA125 、CA19-9 等传统肿瘤抗原标志物的血清学检测，可能对结直肠癌手术效果的判断与术后复发的监视有一定价值。

【诊断和鉴别诊断】

诊断主要通过肠镜及黏膜活检而确定。对高危患者出现排便习惯与粪便性状改变、腹痛、贫血等，应及早进行结肠镜检查。

右侧结直肠癌应注意和肠阿米巴病、肠结核、血吸虫病、阑尾病变、克罗恩病等鉴别。左侧结直肠癌则须和痔、功能性便秘、慢性细菌性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、直肠结肠息肉、憩室炎等鉴别。对年龄较大者近期出现症状或症状发生改变，切勿未经肠镜检查而轻易作出功能性疾病的诊断，以免漏诊结直肠癌。

【治疗】

治疗关键在于早期发现与早期诊断，以利于根治。

（一）外科治疗

本病的唯一根治方法是癌肿的早期切除。对有广泛癌转移者，如病变肠段已不能切除，则应进行改道、造瘘等姑息手术。鉴于术后可发生第二处原发结直肠癌（异时癌），术中可能漏掉同时存在的第二处癌，故主张在术后 3 ~6 个月即应行首次结肠镜检查。

（二）结肠镜治疗

结直肠腺瘤癌变和黏膜内的早期癌可经结肠镜用高频电凝切除、黏膜切除术或黏膜剥离术，回收切除后的病变组织做病理检查，如癌未累及基底部则可认为治疗完成；如累及根部，需追加手术，彻底切除有癌组织的部分。

对左半结肠癌形成肠梗阻者，可在内镜下安置支架，解除梗阻，一方面缓解症状，更重要的是有利于减少术中污染，增加Ⅰ期吻合的几率。

（三）化疗

结直肠癌对化疗一般不敏感，早期癌根治后一般不需化疗。但作为一种辅助疗法，常在术后应用。氟尿嘧啶至今仍是结直肠癌化疗的首选药物，常与其他化疗药联合应用。某些新药如草酸铂、希罗达、开普拓（CPT-11）亦有较好疗效。对于某些不能一次性切除的肿瘤患者，可以先用化疗，使肿瘤临床分期降低，然后行外科手术，这种术前化疗被称为新辅助化疗。

（四）放射治疗

用于直肠癌，术前放疗可提高手术切除率和降低术后复发率；术后放疗仅用于手术未达根治或术后局部复发者，其主要并发症为放射性直肠炎。

【预后】

本病预后取决于早期诊断与手术能否根治。

【预防】

结直肠癌具有明确的癌前疾病，且其发展到中晚期癌有相对较长时间，为我们有效地预防提供了机会。

首先，针对高危人群要开展筛查工作，及早发现癌前疾病。包括通过问卷调查和粪便隐血试验等将高危者从一般人群中区分开来再作进一步诊断。肛门指诊、乙状结肠镜和全结肠镜检查等非常重要。

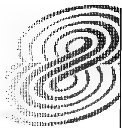
其次，无论是针对腺瘤的一级预防和腺瘤内镜下摘除后的二级预防，均应注意：①体育锻炼和改善饮食结构，增加膳食纤维的摄入；②适当补充维生素和戒烟；③结直肠肿瘤的高危人群

笔记

（>50岁，特别是男性、有结直肠肿瘤或其他癌家族史、吸烟者、超重、或有胆囊手术史、血吸虫病史等)，可考虑用包括阿司匹林等在内的非甾体抗炎药(NSAIDs)和选择性环氧合酶-2 抑制剂进行预防，但长期使用应注意避免其不良反应；④结肠镜下摘除结直肠腺瘤可预防结直肠癌的发生，内镜术后仍需视患者情况定期复查肠镜，以及时切除再发腺瘤。

（房静远）

笔记



第十章　功能性胃肠病

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders,FGIDs)是一组表现为慢性或反复发作的胃肠道症状、而无器质性改变的胃肠道功能性疾病,临床表现主要是胃肠道(包括咽、食管、胃、胆道、小肠、大肠、肛门)的相关症状,因症状特征而有不同命名。目前,我国采用罗马Ⅲ标准的功能性胃肠病的命名分类。临床上,以功能性消化不良和肠易激综合征多见。

第一节　功能性消化不良

功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的症状,而无器质性疾病的一组临床综合征。FD是临床上最常见的一种功能性胃肠病。欧美国家的流行病学调查表明,普通人群中有消化不良症状者占19%~41%,而我国的调查资料显示,FD占胃肠病专科门诊患者的50%左右。

【病因和发病机制】

病因和发病机制至今尚未清楚,可能与下列多种因素有关。①胃肠动力障碍:包括胃排空延迟、胃十二指肠运动协调失常。②内脏感觉过敏:FD患者胃的感觉容量明显低于正常人。内脏感觉过敏可能与外周感受器、传入神经、中枢整合等水平的异常有关。③胃底对食物的容受性舒张功能下降:这一改变常见于有早饱症状的患者。④精神和社会因素:调查表明,FD患者存在个性异常,焦虑、抑郁积分显著高于正常人和十二指肠溃疡组。在FD患者生活中,特别是童年期应激事件的发生频率高于正常人和十二指肠溃疡患者,但精神因素的确切致病机制尚未阐明。

【临床表现】

主要症状包括餐后饱胀、早饱感、上腹胀痛、上腹灼热感、嗳气、食欲不振、恶心等。常以某一个或某一组症状为主,在病程中症状也可发生变化。起病多缓慢,呈持续性或反复发作,许多患者有饮食、精神等诱发因素。

上腹痛为常见症状,常与进食有关,表现为餐后痛,亦可无规律性,部分患者表现为上腹灼热感。

餐后饱胀和早饱常与进食密切相关。餐后饱胀是指正常餐量即出现饱胀感;早饱是指有饥饿感但进食后不久即有饱感。

不少患者同时伴有失眠、焦虑、抑郁、头痛、注意力不集中等精神症状。

【诊断和鉴别诊断】

诊断标准:①有上腹痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱症状之一种或多种,呈持续或反复发作的慢性过程(罗马Ⅲ标准规定病程超过6个月,近3个月症状持续);②上述症状排便后不能缓解(排除症状由肠易激综合征所致);③排除可解释症状的器质性疾病。

根据临床特点,罗马Ⅲ标准将本病分为两个临床亚型:①上腹痛综合征:上腹痛和(或)上腹灼热感;②餐后不适综合征:餐后饱胀和(或)早饱。两型可有重叠。

诊断程序:在全面病史采集和体格检查的基础上,应先判断患者有无下列提示器质性疾病的“报警症状和体征”:45岁以上,近期出现消化不良症状;有消瘦、贫血、呕血、黑粪、吞咽困难、腹部肿块、黄疸等;消化不良症状进行性加重。对有“报警症状和体征”者,必须进行全面检查直至找到病因。对年龄在45岁以下且无“报警症状和体征”者,可选择基本的实验室检查和胃镜

笔记

检查。亦可先予经验性治疗 2 ~4 周观察疗效,对诊断可疑或治疗无效者有针对性地选择进一步检查。

需要鉴别的疾病包括:食管、胃和十二指肠的各种器质性疾病如消化性溃疡、胃癌等;各种肝胆胰疾病;由全身性或其他系统疾病引起的上消化道症状如糖尿病、肾脏病、风湿免疫性疾病和精神神经性疾病等;药物引起的上消化道症状如服用非甾体类抗炎药;其他功能性胃肠病和动力障碍性疾病如胃食管反流病、肠易激综合征等。应注意,不少 FD 患者常同时有胃食管反流病、肠易激综合征及其他功能性胃肠病并存,临床上称之为症状重叠。

【治疗】

主要以缓解症状、提高患者的生活质量为主要目的。遵循综合治疗和个体化治疗的原则。

（一）一般治疗

帮助患者认识和理解病情,建立良好的生活和饮食习惯,避免烟、酒及服用非甾体抗炎药。避免食用可能诱发症状的食物。注意根据患者不同特点进行心理治疗。失眠、焦虑者可适当服用镇静或抗焦虑药物。

（二）药物治疗

目前尚无特效药物,主要是经验性治疗。

1. 抑制胃酸药　一般适用于以上腹痛、上腹灼热感为主要症状的患者,可选择 H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂。

2. 促胃肠动力药　一般适用于以餐后饱胀、早饱为主要症状的患者,可分别选用多潘立酮(10mg/次、3 次/日)、莫沙必利(5mg/次、3 次/日)或依托必利(50mg/次、3 次/日)。

对疗效不佳者,抑制胃酸药和促胃肠动力药可换用或合用。

3. 助消化药　消化酶制剂可作为治疗消化不良的辅助用药,改善与进餐相关的上腹胀、食欲差等症状。

4. 抗抑郁药　上述治疗疗效欠佳而伴随精神症状明显者可试用。常用的有三环类抗抑郁药如阿米替林、选择性抑制 5-羟色胺再摄取的抗抑郁药如帕罗西汀等,宜从小剂量开始,注意药物的不良反应。

第二节　肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征而无器质性病变的常见功能性肠病。在欧美国家成人患病率为 10% ~20%,我国为 10% 左右。患者以中青年居多,老年人初次发病者少见,男女比例约 1∶2。

临床上,根据排便特点和粪便的性状可分为腹泻型、便秘型和混合型。西方国家便秘型多见,我国则以腹泻型为主。

【病因和发病机制】

病因和发病机制尚不清楚,目前认为是多种因素和多种发病机制共同作用的结果,包括:①胃肠动力学异常:结肠电生理研究显示,IBS 以便秘、腹痛为主者 3 次/分钟的慢波频率明显增加。腹泻型 IBS 高幅收缩波明显增加。对各种生理性和非生理性刺激(如进食、肠腔扩张、肠内容物以及某些胃肠激素)的动力学反应过强,并呈反复发作过程。②内脏感觉异常:直肠气囊充气试验表明,IBS 患者充气疼痛阈值明显低于对照组。大量研究发现,IBS 患者对胃肠道充盈扩张、肠平滑肌收缩等生理现象敏感性增强,易产生腹胀腹痛。③肠道感染治愈后:其发病与感染的严重性及应用抗生素时间均有一定相关性。④胃肠道激素:研究还发现某些胃肠道肽类激素如缩胆囊素等可能与 IBS 症状有关。⑤精神心理障碍:大量调查表明,IBS 患者焦虑、抑郁积分显著高于正常人,应激事件发生频率亦高于正常人,对应激反应更敏感和强烈。

笔记

【临床表现】

起病隐匿，症状反复发作或慢性迁延，病程可长达数年至数十年，但全身健康状况却不受影响。精神、饮食等因素常诱使症状复发或加重。最主要的临床表现是腹痛或腹部不适、排便习惯和粪便性状的改变。

几乎所有 IBS 患者都有不同程度的腹痛或腹部不适，部位不定，以下腹和左下腹多见，排便或排气后缓解。极少有睡眠中痛醒者。

腹泻型 IBS 常排便较急，粪便呈糊状或稀水样，一般每日 3～5 次左右，少数严重发作期可达十余次，可带有黏液，但无脓血。部分患者腹泻与便秘交替发生。便秘型 IBS 常有排便困难，粪便干结、量少，呈羊粪状或细杆状，表面可附黏液。常伴腹胀、排便不净感，部分患者同时有消化不良症状和失眠、焦虑、抑郁、头昏、头痛等精神症状。

一般无明显体征，可在相应部位有轻压痛，部分患者可触及腊肠样肠管，直肠指检可感到肛门痉挛、张力较高，可有触痛。

【诊断和鉴别诊断】

通常采用罗马Ⅲ诊断标准：

1. 病程 6 个月以上且近 3 个月来持续存在腹部不适或腹痛，并伴有下列特点中至少 2 项：①症状在排便后改善；②症状发生伴随排便次数改变；③症状发生伴随粪便性状改变。

2. 以下症状不是诊断所必备，但属常见症状，这些症状越多越支持 IBS 的诊断：①排便频率异常（每天排便>3 次或每周<3 次）；②粪便性状异常（块状/硬便或稀水样便）；③粪便排出过程异常（费力、急迫感、排便不尽感）；④黏液便；⑤胃肠胀气或腹部膨胀感。

3. 缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常。

鉴别诊断：腹痛为主者应与引起腹痛的疾病鉴别。腹泻为主者应与引起腹泻的疾病鉴别，其中要注意与常见的乳糖不耐受症鉴别。以便秘为主者应与引起便秘的疾病鉴别，其中功能性便秘及药物不良反应引起的便秘常见，应注意详细询问病史。

总之，对于存在警报症状的患者不应轻易诊断 IBS，这些警报症状包括体重下降、持续性腹泻、夜间腹泻、粪便中带血、顽固性腹胀、贫血、低热等，特别是 50 岁以上出现新发症状者要高度警惕器质性疾病。

【治疗】

治疗目的是消除患者顾虑，改善症状，提高生活质量。治疗策略主要是积极寻找并去除促发因素和对症治疗，强调综合治疗和个体化的治疗原则。

（一）一般治疗

详细询问病史以求发现促发因素，并设法予以去除。告知患者 IBS 的诊断并详细解释疾病的性质，以解除患者顾虑和提高对治疗的信心，是治疗最重要的一步。教育患者建立良好的生活习惯，饮食上避免诱发症状的食物。高纤维食物有助改善便秘。对伴有失眠、焦虑者可适当给予镇静药。

（二）药物对症治疗

1. **解痉药** 抗胆碱药物可作为缓解腹痛的短期对症治疗。匹维溴铵为选择性作用于胃肠道平滑肌的钙通道阻滞剂，对腹痛亦有一定疗效，且不良反应少，用法为每次 50mg，3 次/日。

2. **止泻药** 洛哌丁胺或地芬诺酯止泻效果好，适用于腹泻症状较重者，但不宜长期使用。轻症者宜使用吸附止泻药如蒙脱石、药用炭等。

3. **泻药** 对便秘型患者酌情使用泻药，宜使用作用温和的轻泻剂以减少不良反应和药物依赖性。常用的有渗透性轻泻剂如聚乙二醇、乳果糖或山梨醇，容积性泻药如甲基纤维素等也可选用。

笔记

4. **抗抑郁药** 对腹痛症状重，上述治疗无效且精神症状明显者可试用。临床研究表明这类

药物甚至对不伴有明显精神症状者亦有一定疗效。用法详见本章第一节。

5. 肠道微生态制剂　如双歧杆菌、乳酸杆菌、酪酸菌等制剂，可纠正肠道菌群失调，对腹泻、腹胀有一定疗效。

（三）心理和行为疗法

症状严重而顽固，经一般治疗和药物治疗无效者应考虑予以心理行为治疗，包括心理治疗、认知疗法、催眠疗法和生物反馈疗法等。

【预后】

IBS呈良性过程，症状可反复或间歇发作，影响生活质量，但一般不会严重影响全身情况。

（厉有名）

笔记



第十一章　慢性腹泻和便秘

第一节　慢 性 腹 泻

腹泻是指排便次数增多(>3 次/日),粪便量增加(>200g/d),粪质稀薄(含水量>85%)。腹泻可分为急性和慢性两类,病史短于 3 周者为急性腹泻,超过 3 周或长期反复发作者为慢性腹泻(chronic diarrhea),是临床上多种疾病的常见症状。

【发病机制】

正常人每日 3 餐后约有 9L 液体进胃肠道,其中 2L 来自食物和饮料,而其余为消化道分泌液。每日通过小肠吸收 5～8L,约有 1～2L 液体进入结肠,而结肠每日吸收 3～5L 水分的能力,因此,每日粪中水分仅约 100～200ml。在病理状态下,进入结肠的液体量超过结肠的吸收能力,或(和)结肠的吸收容量减少时便产生腹泻。

腹泻的发病机制主要有以下 4 种类型。但在临床上,不少腹泻往往并非由单一机制引起,而是在多种机制共同作用下发生的。

(一) 渗透性腹泻(osmotic diarrhea)

渗透性腹泻是由于肠腔内存在大量高渗食物或药物,体液水分大量进入高渗状态的肠腔而致,重要的临床特点是,禁食 48 小时后腹泻停止或显著减轻。

摄入难吸收物、食物消化不良及黏膜转运机制障碍均可致高渗性腹泻,糖类吸收不良较多见。食物中的糖类在小肠近端几乎全部被消化成为各种单糖,然后由肠绒毛的吸收细胞迅速吸收。在双糖酶或单糖转运机制缺乏时,这些小分子糖不能被吸收而积存在肠腔内,使渗透压明显升高,大量水分被动进入肠腔而引起腹泻。当肝胆胰疾病导致消化不良时,常伴有脂肪和蛋白质消化吸收不良亦可致腹泻。

(二) 分泌性腹泻(secretory diarrhea)

是由于肠黏膜受到刺激而致水、电解质分泌过多或吸收受抑所引起的腹泻。肠吸收细胞的刷状缘含有许多微绒毛,使吸收面积大大增加。小肠黏膜的隐窝细胞顶膜有 Cl^-传导通道,调节 Cl^-的外流和分泌,其关键作用是分泌水和电解质至肠腔。当肠细胞分泌功能增强、吸收减弱或两者并存时,均可引起水和电解质的净分泌增加而引起分泌性腹泻。

分泌性腹泻具有如下特点:①每日大便量>1L(可多达 10L);②大便为水样,无脓血;③粪便的 pH 多为中性或碱性;④禁食 48 小时后腹泻仍持续存在,大便量仍大于 500ml/d。

(三) 渗出性腹泻(exudative diarrhea)

又称炎症性腹泻(inflammatory diarrhea),是由于肠黏膜的完整性受到炎症、溃疡等病变的破坏而大量渗出所致。此时炎症渗出虽占重要地位,但因肠壁组织炎症及其他改变而导致肠分泌增加。此外,肠吸收不良和动力增强等病理生理过程在腹泻发病中亦起很大作用。渗出性腹泻可分为感染性和非感染性两类,前者的病原体可是细菌、病毒、寄生虫、真菌等。后者导致黏膜坏死、渗出的疾病可为自身免疫、炎症性肠病、肿瘤、放射线、营养不良等。

渗出性腹泻的特点是粪便含有渗出液和血液。结肠特别是左半结肠病变多有肉眼脓血便。小肠病变渗出物及血液均匀地与粪混在一起,除非有大量渗出或蠕动过快,一般无肉眼脓血,需显微镜检查发现。

(四) 动力异常性腹泻(motility diarrhea)

笔记

由于肠道蠕动过快,使肠内容物过快地通过肠腔,与肠黏膜接触时间过短,从而影响消化与

吸收,水、电解质吸收减弱,发生腹泻。

引起肠道蠕动过快的原因有:①药物:如莫沙必利、普萘洛尔等;②肠神经病变:如糖尿病;③促动力激素:如甲状腺素、生长抑素、5-羟色胺、P物质、前列腺素等;④胃肠道手术:如胃次全切除或全胃切除、回盲部切除可分别使幽门或回盲部的活瓣作用消失而致腹泻;胃结肠、小肠结肠瘘或吻合术后,也可引起腹泻。

由肠运动加速引起腹泻的常见疾病有:肠易激综合征、甲状腺功能亢进症、糖尿病、胃大部分切除术后倾倒综合征、甲状腺髓样癌、类癌综合征等。

肠道动力异常性腹泻的特点是排便急、粪便稀烂或水样,不带渗出物和血液,往往伴有肠鸣音亢进或腹痛。

【病因分类】

慢性腹泻的病因比较复杂,大致可归类如下。

(一) 胃部疾病

胃癌、萎缩性胃炎等因胃酸缺乏可以引起腹泻,胃大部分切除-胃空肠吻合术、胃-肠瘘管形成后因为内容物进入空肠过快均可引起腹泻。

(二) 肠道疾病

1. 感染性腹泻 虽然肠道感染呈急性腹泻但仍有部分感染出现慢性腹泻,如慢性菌痢、肠结核、慢性阿米巴肠炎、慢性血吸虫病。

2. 非感染性腹泻 肠易激综合征、肠道菌群失调、溃疡性结肠炎、克罗恩病、缺血性结肠炎、憩室炎、嗜酸性粒细胞性胃肠炎、回盲部切除术后、放射性肠炎、盲袢综合征、原发性小肠吸收不良、Whipple 病。

3. 肠道肿瘤 结肠癌、肠淋巴瘤、肠神经内分泌肿瘤、结肠息肉。

(三) 肝胆胰疾病

慢性肝炎、肝硬化、肝癌、慢性胆囊炎、肝内外胆管结石、胆管癌、慢性胰腺炎、胰腺癌、APUD 瘤。

(四) 全身疾病

甲状腺功能亢进、糖尿病、慢性肾上腺皮质功能减退、甲状旁腺功能减退、腺垂体功能减退、尿毒症、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、混合型风湿免疫病、烟酸缺乏病、食物及药物过敏。

【诊断与鉴别诊断】

慢性腹泻的原发疾病或病因诊断须从病史、症状、体征、实验室检查中获得依据。可从起病及病程、腹泻次数及粪便性质、腹泻与腹痛的关系、伴随症状和体征、缓解与加重的因素等方面收集临床资料(详见诊断学)。这些临床资料有助于初步区别腹泻源于小肠抑或结肠(表4-11-1)。慢性腹泻应与大便失禁区别,后者为不自主排便,一般由支配肛门直肠的神经肌肉性疾病或盆底疾病所致。以下辅助检查有助于诊断与鉴别诊断。

表4-11-1 小肠性腹泻与结肠性腹泻的鉴别要点

	小肠性腹泻	结肠性腹泻
腹痛	脐周	下腹部或左下腹
粪便	量常多,烂或稀薄,可含脂肪,黏液少,臭	量少,肉眼可见脓、血,有黏液
大便次数	2~10次/天	次数可以更多
里急后重	无	可有
体重减轻	常见	少见

笔记

（一）实验室检查

1. 粪便检查 对腹泻的诊断非常重要，一些腹泻经粪便检查就能作出初步诊断。常用检查有大便隐血试验，涂片查白细胞、红细胞、脂肪滴、寄生虫及虫卵，大便细菌培养等。

2. 血液检查 血常规检查及血电解质、血气分析以及血浆叶酸、维生素 B_{12}浓度和肝肾功能等检测有助于慢性腹泻的诊断与鉴别诊断。

3. 小肠吸收功能试验 粪脂测定、右旋木糖吸收试验、维生素 B_{12}吸收试验和胆盐吸收试验等有助于了解小肠的吸收功能。

4. 血浆胃肠多肽和介质测定 对于各种胃肠胰神经内分泌肿瘤引起的分泌性腹泻有重要诊断价值，多采用放射免疫法检测。

（二）器械检查

1. 超声检查 可了解有无肝胆胰疾病。

2. X 线检查 包括腹部平片、钡餐、钡灌肠、CT 以及选择性血管造影，有助于观察胃肠道黏膜的形态、胃肠道肿瘤、胃肠动力等。螺旋 CT 仿真内镜可提高肠道病变的检出率和准确性。

3. 内镜检查 消化道内镜检查对于消化道的肿瘤、炎症等病变具有重要诊断价值。ERCP 有助于胆、胰疾病的诊断。胶囊内镜可提高小肠病变的检出率。小肠镜可观察十二指肠和小肠病变，并可取小肠黏膜活检及吸取空肠液作培养。有助于麦胶性肠病又名乳糜泻(celiac disease)、热带口炎性腹泻、小肠吸收不良综合征、某些寄生虫感染、克罗恩病、小肠淋巴瘤等的诊断。

【治疗】

治疗主要针对病因，但相当部分的腹泻需根据其病理生理特点给予对症和支持治疗。

（一）病因治疗

感染性腹泻需根据病原体进行治疗。乳糖不耐受症和麦胶性肠病需分别剔除食物中的乳糖或麦胶类成分。高渗性腹泻应停食高渗的食物或药物。胆盐重吸收障碍引起的腹泻可用考来烯胺吸附胆汁酸而止泻。治疗胆汁酸缺乏所致的脂肪泻，可用中链脂肪代替日常食用的长链脂肪。

慢性胰腺炎可补充胰酶等消化酶，过敏或药物相关性腹泻应避免接触过敏原和停用有关药物，炎症性肠病可选用氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂。消化道肿瘤可手术切除或化疗，生长抑素及其类似物可用于类癌综合征及胃肠胰神经内分泌肿瘤。

（二）对症治疗

1. 纠正腹泻所引起的水、电解质紊乱和酸碱平衡失调。

2. 对严重营养不良者，应给予营养支持。谷氨酰胺是体内氨基酸池中含量最多的氨基酸，它虽为非必需氨基酸，但它是生长迅速的肠黏膜细胞所特需的氨基酸，与肠黏膜免疫功能、蛋白质合成有关。因此，对弥漫性肠黏膜受损者，谷胺酰胺是黏膜修复的重要营养物质，在补充氨基酸时应注意补充谷胺酰胺。

3. 严重的非感染性腹泻可用止泻药，具体药物和用法列于表 4-11-2。

表 4-11-2 常用止泻药

主要作用机制	药物	剂量
收敛、吸附、保护黏膜	双八面体蒙脱石	3g/次，3 次/日
	次碳酸铋	0.2～0.9g/次，3 次/日
	药用碳	1.5～4g/次，2～3 次/日
	鞣酸蛋白	1～2g/次，3 次/日

笔记

续表

主要作用机制	药物	剂量
减少肠蠕动	复方樟脑酊	2～5ml/次,3次/日
	地芬诺酯	2～5mg/次,3次/日
	洛哌丁胺	4mg/次,3次/日
抑制肠道过度分泌	消旋卡多曲	100mg/次,3次/日

第二节　便　　秘

便秘(constipation)是指排便困难或费力、排便不畅、排便次数减少、粪便干结量少。调查显示,我国老年人便秘高达15%～20%,女性多于男性,随着年龄的增长,患病率明显增加。

【病因和发病机制】

便秘的分类按有无器质性病变可分为器质性和功能性便秘,按病程或起病方式可分为急性和慢性便秘,一般认为便秘时间大于12周为慢性便秘。便秘的病因列于表4-11-3。

表4-11-3　便秘的常见病因分类

功能性疾病	炎症性肠病
功能性便秘	各种原因引起肠腔狭窄、梗阻
功能性排便障碍	系统性疾病
便秘型肠易激综合征	内分泌疾病:甲状腺功能减退、糖尿病等
动力障碍性疾病	风湿免疫性疾病、淀粉样变性
肠道神经/肌肉病变	脊髓损伤、帕金森病
先天性巨结肠	药物因素
器质性疾病	阿片制剂、精神类药、抗惊厥药、钙通道阻滞剂、抗胆碱能药
肿瘤	

由于病因的不同,便秘的发病机制也有所不同。

(一)结肠肛门疾病　①先天性疾病,如先天性巨结肠;②肠腔狭窄,如炎症性肠病、外伤后期及肠吻合术后的狭窄、肿瘤及其转移所致肠狭窄;③出口性梗阻,如盆底失弛缓症、直肠内折叠、会阴下降、直肠前突等;④肛管及肛周疾病,如肛裂、痔等;⑤其他,如肠易激综合征。

(二)肠外疾病　①神经与精神疾病,如脑梗死、脑萎缩、截瘫、抑郁症、厌食症等;②内分泌与代谢病,如甲状腺功能低下、糖尿病、铅中毒、维生素B_1缺乏;③盆腔病,如子宫内膜异位症等;④药源性疾病,如刺激性泻药(酚酞、大黄、番泻叶)长期大量服用可引起继发性便秘,麻醉药(吗啡类)、抗胆碱药、钙通道阻滞剂、抗抑郁药等可引起肠应激下降;⑤肌病,如皮肌炎、硬皮病等。

(三)不良生活习惯　①食量过少、食物精细、食物热量过高、蔬菜水果少、饮水少,对肠道刺激不足;②运动少、久坐、卧床,使肠动力减弱;③不良的排便习惯。

(四)社会与心理因素　①人际关系紧张、家庭不和睦、心情长期处于压抑状态,都可使自主神经紊乱,引起肠蠕动抑制或亢进;②生活规律改变,如外出旅游、住院、突发事件影响,都可导致排便规律改变。

【临床表现】

可因便秘的类型和病程长短而临床表现有所不同。主要表现为每周排便少于3次,排便困难,每次排便时间长,排出粪便干结如羊粪且数量少,排便后仍有粪便未排尽的感觉,可有下腹胀痛,食欲减退,疲乏无力,头晕、烦躁、焦虑、失眠等症状。部分患者可因用力排坚硬粪块而伴肛门疼痛、肛裂、痔疮和肛乳头炎。常可在左下腹乙状结肠部位触及条索状块物。

笔记

【诊断与鉴别诊断】

凡有排便困难费力，排便次数减少，粪便干结、量少，可以诊断为便秘。但要区别器质性便秘和功能性便秘，需仔细询问患者病史和症状，排便频率、排便时间、粪便性状（包括粪便形状、数量、硬度、有无黏液和脓血等），体格检查特别是肛门指检常能帮助了解粪便嵌塞、肛门狭窄、痔疮或直肠黏膜脱垂和直肠肿块等，加上粪便和血常规检查是排除结、直肠和肛门器质性病变的重要又简单的检查。辅助检查有助于便秘的诊断与鉴别诊断。

（一）内镜检查

结肠镜检查可直接观察结、直肠黏膜是否存在病变，对于体重下降、直肠出血或贫血的便秘患者应做结肠镜检查，以除外器质性病变。

（二）胃肠道 X 线检查

胃肠钡餐造影检查对了解胃肠运动功能有参考价值。正常情况下，钡剂在 12 ~ 18 小时内可达结肠脾区，24 ~ 72 小时内应全部从结肠排出，便秘时可有排空延迟。钡剂灌肠造影检查能发现结肠扩张、乙状结肠冗长和肠腔狭窄等病变，有助于便秘的病因诊断。

（三）结肠传输试验

利用不透 X 光线的标志物，口服后定时拍摄腹平片，追踪观察标志物在结肠内运行的时间、部位，判断结肠内容物运行的速度及受阻部位的一种诊断方法，有助评估便秘是慢传输型还是出口梗阻型。

（四）排粪造影检查

在模拟排便过程中，通过钡剂灌肠，了解肛门、直肠、盆底在排便时动静态变化，用于出口性梗阻便秘的诊断，如直肠前突、盆底失弛缓症等。

（五）肛管直肠压力测定

利用压力测定装置置入直肠内，令肛门收缩和放松，检查肛门内外括约肌、盆底、直肠功能及协调情况，对分辨出口梗阻型便秘的类型提供帮助。

（六）肛门肌电图检查

利用电生理技术检查盆底肌中耻骨直肠肌、外括约肌的功能，能帮助明确便秘是否为肌源性。

【治疗】

根据不同类型的便秘选择不同的治疗方法。

（一）器质性便秘

主要针对病因治疗，也可临时选用泻药以缓解便秘的症状。

（二）功能性便秘

1. 患者教育 增加膳食纤维和多饮水，养成定时排便习惯，增加体能运动，避免滥用泻药等。膳食纤维的补充是功能性便秘首选的治疗方法。因膳食纤维本身不被吸收，纤维素具有亲水性，能吸收肠腔水分，增加粪便容量，刺激结肠蠕动，增强排便能力，富含膳食纤维的食物有麦麸、蔬菜、水果等。

2. 药物治疗 经上述处理无效者，可酌情选用促胃肠动力药、泻药及盐水灌肠治疗。

（1）泻药：泻药是通过刺激肠道分泌和减少吸收、增加肠腔内渗透压和流体静力压而发挥导泻作用。一般分为刺激性泻剂（如大黄、番泻叶、酚酞、蓖麻油），盐性泻剂（如硫酸镁），渗透性泻剂（如甘露醇、乳果糖），膨胀性泻剂（如用麸皮、甲基纤维素、聚乙二醇、琼脂等），润滑性泻剂（如液状石蜡、甘油）。可根据便秘的轻重，有针对性地选择泻剂。慢性便秘以膨胀性泻剂为宜，仅在必要时选择刺激性泻剂，不可长期服用。急性便秘可选择盐类泻剂、刺激性泻剂及润滑性泻剂，但时间不要超过一周；对长期慢性便秘，特别是引起粪便嵌塞者，可使用灌肠的方法，灌肠液分盐水和肥皂水两种，温盐水较肥皂水刺激性小。

笔记

（2）促动力药：常用的药物有莫沙必利和伊托必利，其作用机制是刺激肠肌间神经元，促进胃肠平滑肌蠕动，促进小肠和大肠的运转，对慢传输性便秘有效，可长期间歇使用。

（3）生物反馈疗法：生物反馈疗法是通过测压和肌电设备使患者直观地感知其排便的盆底肌的功能状态，“意会”在排便时如何放松盆底肌，同时增加腹内压实现排便的疗法。对部分有直肠、肛门盆底肌功能紊乱的便秘有效。

（4）手术治疗：经上述治疗无效的确诊慢性传输型便秘，可采用结肠次全切除手术和回直肠吻合术。出口梗阻型便秘可根据不同情况采取不同手术，如直肠前突明显，可采用修补阴道后壁或直肠前壁的方法；对盆底失弛缓症可用切除部分耻骨直肠肌的方法，但疗效不确定。

（厉有名）

笔记



第十二章 脂肪性肝病

脂肪性肝病(fatty liver disease)是以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征。不同种族、不同年龄组男女均可发病,以40~49岁的发病率最高,我国成人患病率为15%~25%之间,近年有上升趋势,并且患病年龄日趋提前。临床上,根据有无长期过量饮酒分为非酒精性脂肪性肝病和酒精性脂肪性肝病。

第一节 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪性肝病以及由其演变的脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)、脂肪性肝纤维化和肝硬化。NAFLD现已成为我国最常见的慢性肝病之一。

【病因和发病机制】

NAFLD的病因较多,发病机制尚未完全明确。肥胖、2型糖尿病、高脂血症等单独或共同成为NAFLD的易感因素。

"两次打击"学说可以解释部分NAFLD的发病机制。第一次打击主要是肥胖、2型糖尿病、高脂血症等伴随的胰岛素抵抗,引起肝细胞内脂质过量沉积;导致脂质沉积可能与下列几个环节有关:①脂质摄入异常:高脂饮食、高脂血症以及外周脂肪组织动员增多,促使游离脂肪酸(FFA)输送入肝脏增多;②线粒体功能障碍,FFA在肝细胞线粒体内氧化磷酸化和β氧化减少,转化为甘油三酯增多;③肝细胞合成FFA和甘油三酯增多;④极低密度脂蛋白(VLDL)合成不足或分泌减少,导致甘油三酯运出肝细胞减少。上述因素造成肝脏脂质代谢的合成、降解和分泌失衡,导致脂质在肝细胞内异常沉积。第二次打击是脂质过量沉积的肝细胞发生氧化应激和脂质过氧化,导致线粒体功能障碍、炎症介质的产生,肝星状细胞的激活,从而产生肝细胞的炎症坏死和纤维化。

【病理】

NAFLD的病理改变以大泡性或以大泡性为主的肝细胞脂肪变性为特征。根据肝内脂肪变、炎症和纤维化的程度,将NAFLD分为单纯性脂肪性肝病、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化。

单纯性脂肪性肝病:肝小叶内>30%的肝细胞发生脂肪变,以大泡性脂肪变性为主,根据脂肪变性在肝脏累及的范围可将脂肪性肝病分为轻、中、重三型。不伴有肝细胞变性坏死、炎症及纤维化。

脂肪性肝炎:腺泡3区出现气球样肝细胞,腺泡点灶状坏死,门管区炎症伴(或)门管区周围炎症。腺泡3区出现窦周/细胞周纤维化,可扩展到门管区及其周围,出现局灶性或广泛的桥接纤维化。

脂肪性肝硬化:肝小叶结构完全毁损,代之以假小叶形成和广泛纤维化,为小结节性肝硬化。根据纤维间隔有否界面性肝炎,分为活动性和静止性。脂肪性肝硬化发生后肝细胞内脂肪变性可减轻甚至完全消退。

【临床表现】

NAFLD起病隐匿,发病缓慢,常无症状。少数患者可有乏力、右上腹轻度不适、肝区隐痛或上腹胀痛等非特异症状。严重脂肪性肝炎可出现黄疸、食欲不振、恶心、呕吐等症状。常规体检

笔记

部分患者可发现肝大。发展至肝硬化失代偿期则其临床表现与其他原因所致肝硬化相似。

【实验室及其他检查】

（一）实验室检查

血清转氨酶和γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）水平正常或轻度升高，通常以ALT升高为主。部分患者血脂、尿酸、转铁蛋白和空腹血糖升高或糖耐量异常。肝硬化时可出现白蛋白和凝血酶原时间异常。

（二）影像学检查

超声检查是诊断脂肪性肝病重要而实用的手段，其诊断脂肪性肝病的准确率高达70%～80%左右。CT平扫肝脏密度普遍降低，肝/脾CT平扫密度比值≤1可明确脂肪性肝病的诊断，根据肝/脾CT密度比值可判断脂肪性肝病的程度。

（三）病理学检查

肝穿刺活组织检查是确诊NAFLD的主要方法，对鉴别局灶性脂肪性肝病与肝肿瘤、某些少见疾病如血色病、胆固醇酯贮积病和糖原贮积病等有重要意义，也是判断预后的最敏感和特异的方法。

【诊断和鉴别诊断】

临床诊断标准为：凡具备下列第1～5项和第6或第7项中任何一项者即可诊断为NAFLD。①有易患因素：肥胖、2型糖尿病、高脂血症等；②无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周<140g，女性每周<70g；③除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性和自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病；④除原发疾病的临床表现外，可有乏力、肝区隐痛、肝脾大等症状及体征；⑤血清转氨酶或γ-GT、转铁蛋白升高；⑥符合脂肪性肝病的影像学诊断标准；⑦肝组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

【治疗】

（一）病因治疗

针对原发病和危险因素予以治疗，对多数单纯性脂肪性肝病和脂肪性肝炎有效。

（二）药物治疗

单纯性脂肪肝性肝病一般无需药物治疗。对于脂肪性肝炎可选用多烯磷脂酰胆碱、维生素E、还原型谷胱甘肽等，以减轻脂质过氧化。胰岛素受体增敏剂如二甲双胍、噻唑烷二酮类药物可用于合并2型糖尿病的NAFLD患者。伴有血脂高的NAFLD可在综合治疗的基础上应用降血脂药物，但需要检测肝功能，必要时联合用护肝药。进展到肝硬化时，治疗详见本篇第十五章。

（三）患者教育

1. 控制饮食、增加运动，是治疗肥胖相关NAFLD的最佳措施。因体重下降过快，可能会加重肝损伤。故减肥过程中应使体重平稳下降，注意监测体重及肝功能。

2. 注意纠正营养失衡，禁酒，不宜乱服药，在服降血脂药物期间，应遵医嘱定期复查肝功能。

【预后】

单纯性脂肪性肝病如积极治疗可完全恢复。脂肪性肝炎如能及早发现、积极治疗多数能逆转。部分脂肪性肝炎可发展为肝硬化，其预后与病毒性肝炎后肝硬化、酒精性肝硬化相似。

第二节 酒精性肝病

酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）是由于长期大量饮酒所致的慢性肝病。初期通常表现为脂肪肝，进而可发展成酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。本病在欧美国家多见，近年我国的发病率也有上升。据一些地区流行病学调查发现，我国成人的酒精性肝病患病率为4%～6%。

笔记

【病因和发病机制】

乙醇损害肝脏可能涉及下列多种机制:①乙醇的中间代谢物乙醛是高度反应活性分子,能与蛋白质结合形成乙醛-蛋白复合物,后者不但对肝细胞有直接损伤作用,而且可以作为新抗原诱导细胞及体液免疫反应,导致肝细胞受免疫反应的攻击。②乙醇代谢的耗氧过程导致小叶中央区缺氧。③乙醇在肝细胞微粒体乙醇氧化途径中产生活性氧,导致肝损伤。④乙醇代谢过程消耗辅酶Ⅰ(NAD)而使还原型辅酶Ⅰ(NADH)增加,导致依赖NAD的生化反应减弱而依赖NADH的生化反应增高,这一肝内代谢的紊乱可能是导致高脂血症和脂肪肝的原因之一。⑤肝脏微循环障碍和低氧血症,长期大量饮酒患者血液中酒精浓度过高,肝内血管收缩、血流减少、血流动力学紊乱、氧供减少以及酒精代谢氧耗增加,进一步加重低氧血症,导致肝功能恶化。

增加酒精性肝病发生的危险因素有:①饮酒量及时间:一般而言,短期反复大量饮酒可发生酒精性肝炎,平均每日饮含乙醇80g的酒达10年以上可发展为酒精性肝硬化。②遗传易感因素:被认为与酒精性肝病的发生密切相关,但具体的遗传标记尚未确定。③性别:同样的酒摄入量女性比男性易患酒精性肝病,与女性体内乙醇脱氢酶(ADH)含量较低有关。④其他肝病:如HBV或HCV感染可增加酒精性肝病发生的危险性,并可使酒精性肝损害加重。⑤继发性营养不良。

【病理】

酒精性肝病病理学改变主要为大泡性或大泡性为主伴小泡性的混合性肝细胞脂肪变性。依据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化,可分为酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。

酒精性脂肪肝乙醇所致肝损害首先表现为肝细胞脂肪变性,轻者散在单个肝细胞或小片状肝细胞受累,主要分布在小叶中央区,进一步发展呈弥漫分布。根据脂肪变性范围可分为轻、中和重度。肝细胞无炎症、坏死,小叶结构完整。

酒精性肝炎、肝纤维化肝细胞坏死、中性粒细胞浸润、小叶中央区肝细胞内出现酒精性透明小体(Mallory小体)为酒精性肝炎的特征,严重的出现融合性坏死和(或)桥接坏死。窦周/细胞周纤维化和中央静脉周围纤维化,可扩展到门管区,中央静脉周围硬化性玻璃样坏死,局灶性或广泛的门管区星芒状纤维化,严重的出现局灶性或广泛的桥接纤维化。

酒精性肝硬化肝小叶结构完全毁损,代之以假小叶形成和广泛纤维化,大体形态为小结节性肝硬化。根据纤维间隔有否界面性肝炎,分为活动性和静止性。

【临床表现】

临床表现因饮酒的方式、个体对乙醇的敏感性以及肝组织损伤的严重程度不同而有明显的差异。症状一般与饮酒的量和嗜酒的时间长短有关,患者可在长时间内没有任何肝脏的症状和体征。

酒精性脂肪肝常无症状或症状轻微,可有乏力、食欲不振、右上腹隐痛或不适,肝脏有不同程度的肿大。

酒精性肝炎临床表现差异较大,与组织学损害程度相关。常发生在近期(数周至数月)大量饮酒后,出现全身不适、食欲不振、恶心、呕吐、乏力、肝区疼痛等症状。可有低热,黄疸,肝大并有触痛。严重者可发生急性肝衰竭。

酒精性肝硬化临床表现与其他原因引起的肝硬化相似,可伴有慢性酒精中毒的表现如精神神经症状、慢性胰腺炎等。

【实验室及其他检查】

(一)实验室检查

酒精性脂肪肝可有血清AST、ALT轻度升高。酒精性肝炎AST升高比ALT升高明显,AST/ALT常大于2,但AST和ALT值很少大于500IU/L,否则,应考虑是否合并有其他原因引起的肝

笔记

损害。γ-GT 常升高,TB、PT 和平均红细胞容积(MCV)等指标也可有不同程度的改变,联合检测有助于诊断酒精性肝病。

(二)影像学检查

同本章第一节。

(三)病理学检查

肝活组织检查是确定酒精性肝病及分期分级的可靠方法,是判断其严重程度和预后的重要依据。但很难与其他病因引起的肝脏损害鉴别。

【诊断和鉴别诊断】

饮酒史是诊断酒精性肝病的必备依据,应详细询问患者饮酒的种类、每日摄入量、持续饮酒时间和饮酒方式等。目前酒精摄入的安全阈值尚有争议。我国现有的酒精性肝病诊断标准为:有长期饮酒史,一般超过 5 年,折合酒精量男性≥40g/d,女性≥20g/d;或 2 周内有大量饮酒史,折合酒精量>80g/d。酒精量换算公式为:酒精量(g)= 饮酒量(ml)×酒精含量(%)×0.8。

酒精性肝病的诊断思路为:①是否存在肝病;②肝病是否与饮酒有关;③是否合并其他肝病;④如确定为酒精性肝病,则其临床病理属哪一阶段;可根据饮酒史、临床表现及有关实验室及其他检查进行分析,必要时可肝穿刺活组织检查。

本病应与非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损害、自身免疫性肝病等其他肝病及其他原因引起的肝硬化进行鉴别。酒精性肝病和慢性病毒性肝炎关系密切,慢性乙型、丙型肝炎患者对酒敏感度增高,容易发生酒精性肝病;反之,酒精性肝病患者对病毒性肝炎易感性也增加。

【治疗】

(一)患者教育

戒酒是治疗酒精性肝病的关键。酒精性脂肪肝,戒酒 4~6 周后脂肪肝可停止进展,最终可恢复正常。彻底戒酒可使轻、中度的酒精性肝炎临床症状、血清转氨酶升高乃至病理学改变逐渐减轻,而且,酒精性肝炎、纤维化及肝硬化患者的存活率明显提高。

(二)营养支持

长期嗜酒者,酒精取代了食物所提供的热量,故蛋白质和维生素摄入不足引起营养不良。所以酒精性肝病患者需要良好的营养支持,在戒酒的基础上应给予高热量、高蛋白、低脂饮食,并补充多种维生素(如维生素 B、C、K 及叶酸)。

(三)药物治疗

多烯磷脂酰胆碱可稳定肝窦内皮细胞膜和肝细胞膜,降低脂质过氧化,减轻肝细胞脂肪变性及其伴随的炎症和纤维化。美他多辛有助于改善酒精中毒。糖皮质激素用于治疗酒精性肝病尚有争论,但对重症酒精性肝炎可缓解症状,改善生化指标。其他药物,如 S-腺苷甲硫氨酸也有一定疗效。

(四)肝移植

严重酒精性肝硬化患者可考虑肝移植,但要求患者肝移植前戒酒 3~6 个月,并且无严重的其他脏器的酒精性损害。

【预后】

酒精性脂肪肝一般预后良好,戒酒后可部分恢复。酒精性肝炎如能及时戒酒和治疗,大多可恢复。主要死亡原因为肝衰竭。若不戒酒,酒精性脂肪肝可直接或经酒精性肝炎阶段发展为酒精性肝硬化。

(厉有名)

笔记



第十三章　自身免疫性肝病

自身免疫性肝病主要包括自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis，AIH）、原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis，PBC）和原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis，PSC）及这三种疾病任何两者之间的重叠综合征。其共同特点是，在肝脏出现病理性炎症损伤的同时，血清中可发现与肝脏有关的自身抗体。

遗传易感性是自身免疫性肝病的主要因素，在此基础上，病毒感染、药物和环境因素可能是促发因素。

第一节　自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎是机体对肝细胞产生自身抗体及自身反应性T细胞致肝脏炎症性病变。

【病因和发病机制】

致病因素主要包括：①AIH遗传易感性与人类淋巴细胞抗原Ⅱ类相关等位基因有关。②分子模拟假说，即多种外源性物质如病毒、药物等，有与自身抗原相同或相似的表位，由此突破自身抗原耐受。自身反应性T细胞及其抗原提呈细胞是AIH发病的另一必要条件。补体系统和趋化因子也参与了AIH的体液免疫损伤机制。目前公认，在AIH发病机制中主要的自身抗原为去唾液酸糖蛋白受体（ASGP-R）和微粒体细胞色素P450ⅡD6。

【临床表现】

此病女性多发，男女比例为1∶3.6，好发于30～40岁。起病缓慢，轻者无症状，病变活动时表现有乏力、腹胀、纳差、瘙痒、黄疸等。早期肝大伴压痛，常有脾大、蜘蛛痣等。晚期发展为肝硬化。

肝外表现可有持续发热伴急性游走性大关节炎。女性常有闭经。可出现皮疹，如多形性红斑、丘疹等，提示疾病处于活动期。该病可重叠其他自身免疫性疾病，如原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性甲状腺炎、溃疡性结肠炎、肾小球肾炎等。

【实验室检查】

（一）肝功能

发病初ALT、AST轻到中度升高，异常升高（>1000IU/L）常提示急性肝炎或其他疾病；ALP急剧升高提示可能重叠原发性胆汁性肝硬化或并发肝癌。

（二）免疫学

以高γ-球蛋白血症和循环中存在自身抗体为特征。自身抗体包括抗核抗体（ANA）、抗去唾液酸糖蛋白受体抗体（anti-ASGPR）、抗平滑肌抗体（SMA）、抗中性粒细胞胞质抗体（pANCA）、抗肝肾微粒体抗体（anti-LKM1）、抗1型肝细胞溶质抗原抗体（anti-LC1）、抗可溶性肝抗原抗体（anti-SLA）/抗肝胰抗体（anti-LP）、抗肌动蛋白抗体（anti-actin）。这些血清免疫学改变缺乏特异性，亦见于其他急、慢性肝炎等。

（三）组织学

典型组织学改变是肝汇管区大量淋巴细胞和浆细胞浸润，并向周围肝实质侵入形成界面性肝炎，严重时可出现桥接坏死、多小叶坏死或融合性坏死。汇管区炎症一般不侵犯胆管系统，无脂肪变性及肉芽肿。中晚期见肝纤维化与肝硬化。

【诊断及临床分型】

笔记

诊断要点：①排除病毒性、遗传性、代谢性、胆汁淤积性及药物损伤性肝病；②转氨酶显著异

常;AST:ALP>3;③γ-球蛋白或 IgG>1.5 倍正常上限;④血清自身抗体阳性,ANA、SMA 或抗 LMK1 抗体滴度成人≥1:80 及儿童≥1:20;⑤肝组织学见界面性肝炎及汇管区大量浆细胞浸润,而无胆管损害、肉芽肿等,提示其他肝病的病变;⑥女性患者、伴有其他免疫性疾病及糖皮质激素治疗有效可助诊断。自身免疫性肝炎根据血清免疫学检查分型如下:

1 型:最常见,约占自身免疫性肝炎的 80%。40 岁以下女性占多数,以 ANA 和(或)SMA 阳性为特征,SMA 或为儿童 1 型自身免疫性肝炎唯一标志。免疫抑制治疗多数效果良好。

2 型:约占自身免疫性肝炎的 4%,儿童多见。特征为抗 LKM1 阳性,抗 LC1 也可阳性。此型 HCV 感染率高。可快速进展为肝硬化,复发率高,糖皮质激素治疗效果较差。

3 型:女性患者多见(91%)。特征为抗 SLA/LP 阳性。在 ANA、SMA 和抗 LKM1 自身抗体阴性患者中,抗 SLA/LP 可能是唯一的标志。激素治疗反应与 1 型相似。

少数自身免疫性肝炎患者自身抗体阴性,可能存在目前尚不能检出的自身抗体,有人称之为 4 型。与慢性隐源性肝病的区别是后者以糖皮质激素治疗无效。自身免疫性肝炎可与其他自身免疫性肝病如 PBC、PSC 等并存,称为重叠综合征。

【治疗】

多数对免疫抑制治疗有应答。

自身免疫性肝炎免疫抑制治疗指征包括:①转氨酶水平≥10 倍正常值上限(ULN);②转氨酶水平≥5 倍 ULN 伴 γ-球蛋白≥2 倍 ULN;③组织学见桥接坏死或多小叶坏死。不符合上述条件者治疗视临床情况而定。

2010 年美国肝病研究协会推荐的成人治疗方案为:①优先推荐泼尼松联合硫唑嘌呤治疗:泼尼松起始 30mg/d,4 周内逐渐减至 10mg/d;硫唑嘌呤 50mg/d 或 1~2mg/(kg·d)。联合疗法特别适用于下述自身免疫性肝炎患者:绝经后妇女、骨质疏松、糖尿病、肥胖、痤疮、情绪不稳及高血压患者。②大剂量泼尼松单独疗法:起始 40~60mg/d,4 周内逐渐减至 20mg/d。单独疗法适用于合并血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶缺乏、妊娠、恶性肿瘤以及疗程小于 24 周的自身免疫性肝炎患者。治疗应强调个体化处理。病情缓解是指临床症状消失、血清转氨酶、总胆红素和 γ-球蛋白降至正常、肝组织学无明显炎症活动。一般治疗 2 周后血生化开始改善,组织学改善要晚 3~6 个月,达到完全缓解常需 2~3 年,但停药后不少患者复发,不宜过早停药。建议免疫抑制治疗至少持续 96 周,停药前生化指标应达到缓解。应注意长期使用糖皮质激素引起骨质疏松和硫唑嘌呤引起骨髓抑制等不良反应。大多数自身免疫性肝炎患者对治疗反应较好,约有 20%~40% 患者无效。对免疫抑制剂失耐受、无效者,可试用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)、环孢素 A、FK506、西罗莫司、环磷酰胺、6-巯基嘌呤等治疗。UDCA 具有免疫调节、保护肝细胞和去除脂溶性胆盐等作用,可用于治疗 AIH/PBC 重叠综合征。有研究认为,新型糖皮质激素布地奈德疗效和安全性比泼尼松更好,不良反应发生率低。少数治疗无效或发展为失代偿期肝硬化者行肝移植是最佳治疗方法,可提高存活率。

【预后】

自身免疫性肝炎预后差异较大,10 年总体生存率约为 80%~93%。初发时炎症严重、或治疗无法获得缓解、或治疗后复发者预后较差。多数患者最终仍发展为肝硬化。

第二节　原发性胆汁性肝硬化

该病是由自身免疫反应介导的慢性进行性胆汁淤积性肝病,肝脏大,墨绿色,随疾病进展呈结节状。

【病因和发病机制】

自身免疫性胆管上皮细胞损伤机制涉及:①体液免疫:线粒体抗体(AMA)在体液免疫中起

笔记

关键作用,其阳性率达到90% ~95%。AMA识别的抗原主要分布于线粒体内膜上,主要的自身抗原分子是多酶复合物中的丙酮酸脱氢酶复合物。②细胞免疫:胆管上皮细胞异常表达HLA-DR及DQ抗原分子,引起自身抗原特异性T淋巴细胞介导的细胞毒性作用,持续损伤胆小管。本病似有家庭聚集性,一级亲属患病率比对照人群高570倍。

【临床表现】

多见于中年女性,85% ~90%的患者起病于40~60岁,男女比例约为1:9,美国和欧洲发病率明显高于亚洲。

该病起病隐匿、缓慢,自然病程大致可分为4期。①临床前期:AMA阳性、无症状、肝功能正常,可长达十几年,多在筛查时发现。②肝功能异常无症状期:无症状者约占首次诊断的20% ~60%,因血清ALP水平升高而检测AMA确定诊断。多于2~4年内出现症状。③肝功能异常症状期。④肝硬化期。后两期的临床表现如下:

早期症状较轻,乏力和皮肤瘙痒为最常见首发症状,约78%患者有乏力,瘙痒比乏力更具特异性,发生率为20% ~70%。瘙痒常在黄疸前数月至2年左右出现,同时出现或先黄疸后瘙痒者少见,常于夜间加剧。

因长期肝内胆汁淤积导致分泌和排泄至肠腔的胆汁减少,影响脂肪的消化吸收,可有脂肪泻和脂溶性维生素吸收障碍,出现皮肤粗糙、色素沉着和夜盲症(维生素A缺乏)、骨软化和骨质疏松(维生素D缺乏)、出血倾向(维生素K缺乏)等。由于胆小管阻塞,血中脂类总量和胆固醇持续增高,可形成黄瘤,为组织细胞吞噬多量胆固醇所致;黄瘤为黄色扁平斑块,常见于眼睑内眦附近和后发际。当肝衰竭时,血清脂类下降。黄瘤亦逐渐消散。

多数病例肝大,并随黄疸加深而逐渐增大,常在肋下4~10cm,质硬,表面平滑,压痛不明显。晚期出现门静脉高压症与肝衰竭,可进展为肝癌。

本病常合并其他自身免疫性疾病,如干燥综合征、甲状腺炎、类风湿关节炎等。

【实验室检查及辅助检查】

(一)尿、粪检查

尿胆红素阳性,尿胆原正常或减少,粪色变浅。

(二)肝功能试验

血清胆红素多中度增高,以直接胆红素增高为主,反映了胆管缺失和碎屑样坏死的严重程度。血清胆固醇常增高,肝衰竭时降低。碱性磷酸酶(ALP)与γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)在黄疸及其他症状出现前多已增高,比正常高出2~6倍。血清白蛋白水平在早期无变化,晚期减少,球蛋白增加,白、球比例下降,甚至倒置。肝转氨酶可以轻度增高;凝血酶原时间延长,早期患者注射维生素K后可恢复正常,晚期由于肝细胞不能利用维生素K,注射维生素K仍不能纠正。

(三)免疫学检查

95%以上患者AMA阳性,滴度>1:40有诊断意义,AMA的特异性可达98%,其中以M2型最具特异性;很多患者临床症状出现前6~10年血清AMA已呈阳性。血清免疫球蛋白增加,特别是IgM。约50%患者ANA和SMA阳性,有一定特异性。

(四)影像学检查

超声常用于排除肝胆系统的肿瘤和结石;CT和MRI可排除肝外胆道阻塞、肝内淋巴瘤和转移性肿瘤;MRCP或ERCP在PBC患者常提示肝内外胆管正常,可以排除其他胆道疾病。PBC进展到肝硬化时,可有门静脉高压表现,应每6个月复查超声,有助于早期发现肝癌。

(五)组织学检查

典型的PBC组织病理表现为慢性进行性非化脓性、以小胆管破坏为主的胆管炎或肉芽肿性胆管炎,周围有淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性细胞浸润;肝实质碎屑状坏死、慢性胆汁淤积、肝纤维化。当疾病进展至肝硬化时,肝小叶结构破坏,汇管区纤维间隔延伸、相互连接,纤维组织向小

笔记

叶内伸展分割形成假小叶和大小不等的再生结节，肝细胞呈局灶性坏死。

【诊断和鉴别诊断】

无症状患者，AMA、ALP 和 IgM 检测有助发现早期病例。

中年以上女性，慢性病程，有显著皮肤瘙痒、乏力、黄疸、肝大，伴有胆汁淤积性黄疸的生化改变而无肝外胆管阻塞证据时要考虑本病。具备以下三项诊断标准中两项即可诊断 PBC：①存在胆汁淤积的生化证据，以 ALP 升高为主；②AMA 阳性；③肝组织学检查为非化脓性破坏性胆管炎及小叶间胆管破坏。

鉴别诊断应注意排除肝内、外胆管阻塞引起的继发性胆汁性肝硬化。还应与自身免疫性肝炎、药物性肝内胆汁淤积等鉴别。

【治疗】

（一）熊去氧胆酸（UDCA）

是目前唯一推荐用于 PBC 的药物，剂量为 13～15mg/(kg·d)。该药可减少内源性胆汁酸的肝毒性，保护肝细胞膜，增加内源性胆汁酸的分泌，且可减少 HLA Ⅰ类和Ⅱ类抗原分子在肝细胞膜上的异常表达，兼有免疫调节作用。UDCA 的疗效已获肯定，能缓解临床症状，改善生化功能、延迟组织学和疾病进展，提高生存率、减少肝移植需求。对有效病例宜长期服用。一些研究证明，UDCA 治疗后数周之内肝功能开始恢复，90% 的患者在 6～9 个月内得到改善，20% 的患者 2 年内肝功能恢复正常，而 35% 的患者 5 年内肝功能恢复正常。

（二）其他药物

UDCA 无效病例可视病情试用布地奈德、硫唑嘌呤、环孢素、秋水仙碱等。脂肪泻可补充中链甘油三酯辅以低脂饮食。脂溶性维生素缺乏时补充维生素 A、D_3、K，并注意补钙。瘙痒严重者可试用离子交换树脂考来烯胺（消胆胺）。

（三）患者教育

饮食以低脂肪、高热量、高蛋白为主，其余参见本篇第十五章。

【预后】

PBC 预后差异很大，有症状者平均生存期为 10～15 年。预后不佳的因素包括：老年、血清总胆红素进行性升高、肝脏合成功能下降、组织学改变持续进展。

（田德安）

笔记



第十四章　药物性肝病

药物性肝病(drug induced liver injury,DILI)指使用一种或多种药物后,由药物或其代谢产物引起的肝脏损伤。随着新的药物种类增多,药物性肝病的发病率呈逐年上升趋势,年发病率约1～10/10万人。临床可表现为急性或慢性肝损伤,可进展为肝硬化。本病约占黄疸住院人数的2%～5%,老年肝病患者药物性肝病的比例高达20%。

【病因和发病机制】

引起药物性肝病的药物包括抗菌药物、解热镇痛药、抗结核药等。由药物直接毒性作用所致的药物性肝损伤与药物剂量呈正相关,具有可预测性。大多数药物性肝损伤不可预测,其发生机制与代谢特异体质和免疫特异体质有关。药物性肝病的发病机制尚不完全清楚,主要与药物代谢异常、线粒体损伤、免疫损伤及遗传因素等有关。

(一)代谢异常

细胞色素P450酶系(CYP450)是肝脏药物代谢中最重要的酶类,其对药物代谢的影响有双重性,既解毒,又可增加药物毒性。其机制包括:①各种原因致CYP450酶活性降低或消失,未经代谢的原药在体内过量蓄积而产生毒性;②CYP450酶激活所产生的亲电子和自由基代谢物可与大分子物质(蛋白质、核酸等)共价结合,对细胞膜和其他细胞组分产生毒性作用,如异烟肼经乙酰化后,分解成异烟酸和乙酰肼,后者与胞内大分子共价结合造成肝细胞坏死;③机体针对CYP450中间代谢物与多种蛋白质和DNA所组成的复合物产生抗体。

(二)线粒体损伤

药物或其代谢产物通过损伤线粒体导致肝细胞坏死和凋亡的机制如下:①导致线粒体膜通透性的改变或破裂;②破坏线粒体的氧化磷酸化,干扰线粒体呼吸链,抑制ATP合成;③抑制线粒体脂肪酸氧化,导致游离脂肪酸和甘油三酯堆积,ATP合成减少、酮体生成增加及糖异生减少;④药物代谢产物(活性氧、活性氮及其他活性产物)引起线粒体DNA损伤。

(三)免疫损伤

某些药物在肝酶作用下转化为毒性产物导致肝细胞坏死,并激活肝内天然免疫细胞,释放大量的炎性介质,引起的肝脏损伤。药物还可通过获得性免疫反应引起肝组织损伤,其有以下特点:①不可预测性;②仅发生在某些特定人群(特异体质)或有家族聚集现象;③与用药剂量和疗程无关;④在实验动物模型上常无法复制;⑤具有免疫异常的相关特征;⑥可伴有肝外组织器官损伤的表现。

(四)遗传因素

遗传基因的多态性导致药物代谢出现个体差异。目前发现CYP450酶及HLA抗原的遗传多态性与药物性肝病的发生密切相关;细胞因子IL-10、IL-14和TNFα的遗传多态性也与药物性肝病的发生有一定关联。

【临床分型】

药物性肝病可分为急性和慢性两类,临床上以急性药物性肝病最为常见,而慢性药物性肝病容易被忽略,病情更严重。

(一)急性药物性肝病

病程<3个月,据其病理损伤及临床特征可分为以下三种类型。

1. 肝细胞损伤型　临床表现类似病毒性肝炎,血清ALT水平显著升高,其诊断标准为ALT上升至正常上限2倍以上,或ALT/碱性磷酸酶(ALP)≥5;常于停药后1～2个月恢复正常;组织

笔记

学特征为肝细胞坏死伴汇管区嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。

2. 胆汁淤积型　主要表现为黄疸和瘙痒,ALP 水平的升高比 ALT 升高更早更明显,其诊断标准为 ALP>2 倍正常值上限,或 ALT/ALP 比值≤2;组织学特征为毛细胆管型胆汁淤积。

3. 混合型　临床和病理兼有肝细胞损伤和淤胆的表现,ALT 和 ALP 均>2 倍正常值上限,且 ALT/ALP 比值介于 2~5。

(二) 慢性药物性肝病

病程>3 个月,主要包括慢性肝炎、脂肪肝、磷脂沉积症、肝纤维化及肝硬化、胆汁淤积、硬化性胆管炎、肉芽肿性病变和肿瘤等。

【实验室及辅助检查】

(一) 实验室检查

1. ALT 和 AST　血清 ALT 水平是评价肝细胞损伤的敏感指标;80% 的 AST 存在于线粒体,其升高反映肝细胞受损更为严重。

2. 胆红素　药物致肝细胞或胆管受损可引起胆红素升高。

3. ALP　ALP 对于肝细胞损伤并不敏感,但对干扰胆汁流动的肝内、外因素十分敏感。

4. γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)　当肝内合成亢进或胆汁排出受阻时,血清 γ-GT 升高。

(二) 影像学检查

超声检查对肝硬化、肝占位性病变、脂肪肝和肝血管病变具有一定诊断价值。CT 对于肝硬化、肝占位性病变的诊断价值优于超声检查。

(三) 肝组织活检

在药物性肝病的诊断中,肝组织活检主要用于排除其他肝胆疾病所造成的肝损伤。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

主要根据用药史、停用药物后的恢复情况、再用药时的反应、实验室有肝细胞损伤及胆汁淤积的证据。

当临床诊断有困难时,可采用国际上常用的 RUCAM 评分系统(表 4-14-1)协助诊断。

(二) 鉴别诊断

本病需与各型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、代谢性/遗传性疾病(Wilson 病、血色病及 α_1-抗胰蛋白酶缺乏症等)等相鉴别。

【治疗】

治疗原则首先是停用和防止再使用导致肝损伤的相关药物,早期清除和排泄体内药物,并尽可能避免使用药理作用或化学结构相同或相似的药物;其次是对已存在肝损伤或肝衰竭患者进行对症支持治疗。

还原型谷胱甘肽(GSH)为体内主要的抗氧化剂,具有清除自由基、抑制胞膜脂质过氧化作用,可减轻肝损伤。甘草类药物除具有抗脂质过氧化作用外,还能降低血清转氨酶水平。多烯磷脂酰胆碱可与膜结合,起到修复、稳定、保护生物膜的作用。S-腺苷蛋氨酸通过转硫基作用,促进谷胱甘肽和半胱氨酸的生成,从而对抗自由基所造成的肝损伤;其在体内合成的牛磺酸与胆酸结合后可增加胆酸的可溶性,对肝内胆汁淤积有一定的防治作用。熊去氧胆酸(UDCA)为内源性亲水性胆汁酸,可改善肝细胞和胆管细胞的分泌,并有免疫调节作用。

对肝衰竭的重症患者治疗包括:对症支持治疗、清除毒性药物(人工肝治疗)、防治并发症及必要时进行肝移植。

【预后】

多数患者及时停药后预后良好,肝损伤严重者预后较差。据报道,不同类型药物性肝病的病死率有差异,肝细胞型约 12.7%、胆汁淤积型约 7.8%、混合型约 2.4%。

笔记

表 4-14-1 RUCAM 评分系统

指标	评分
1. 药物治疗与发生肝损伤的时间关系	
(1) 初次治疗 5～90 天,后续治疗 1～15 天	+2
(2) 初次治疗<5 天或>90 天;后续治疗>15 天	+1
(3) 停药时间≤15 天	+1
2. 撤药反应	
(1) 停药后 8 天内 ALT 从峰值下降≥50%	+3
(2) 停药后 30 天内 ALT 从峰值下降≥50%	+2
(3) 停药 30 天后,ALT 从峰值下降≥50%	0
(4) 停药 30 天后,ALT 峰值下降<50%	-2
3. 危险因素	
(1) 饮酒或妊娠	+1
(2) 无饮酒或妊娠	0
(3) 年龄≥55 岁	+1
(4) 年龄<55 岁	0
4. 伴随用药	
(1) 伴随用药肝毒性不明,但发病时间符合	-1
(2) 已知伴随用药的肝毒性且与发病时间符合	-2
(3) 有伴随用药导致肝损伤的证据(如再用药反应等)	-3
5. 除外其他非药物因素	
6. 主要因素:甲型、乙型或丙型病毒性肝炎;胆道阻塞;酒精性肝病;近期有血压急剧下降史。其他因素:本身疾病并发症;巨细胞病毒、EB 病毒或 Herpes 病毒感染	
(1) 除外以上所有因素	+2
(2) 除外 6 个主要因素	+1
(3) 可除外 4～5 个主要因素	0
(4) 除外主要因素<4 个	-2
(5) 高度可能为非药物因素	-3
7. 药物肝毒性的已知情况	
(1) 在说明书中已注明	+2
(2) 曾有报道但未在说明书中注明	+1
(3) 无相关报告	0
8. 再用药反应	
(1) 阳性(再用药后 ALT 升高>2 倍正常值上限)	+2
(2) 可疑阳性(再用药后 ALT 升高>2 倍正常值上限,但同时合并使用其他药物)	+1
(3) 阴性(再用药后 ALT 升高<2 倍正常值上限)	-2

注:最后判断:>8:极有可能;6～8:很可能有关;3～5:可能有关;1～2:可能无关;≤0:无关

【预防】

①有药物过敏史或过敏体质者、肝肾功能障碍者、新生儿及营养障碍者应注意药物的选择和剂量;②尽量避免使用具有潜在肝毒性的药物;③加强对新药治疗时不良反应的监测。

(田德安)

笔记



第十五章 肝 硬 化

肝硬化(hepatic cirrhosis)是由一种或多种原因引起的、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病。早期无明显症状,后期因肝脏变形硬化、肝小叶结构和血液循环途径显著改变,临床以门静脉高压和肝功能减退为特征,常并发上消化道出血、肝性脑病、继发感染等而死亡。

【病因】

在我国,目前引起肝硬化的病因以病毒性肝炎为主;在欧美国家,酒精性肝硬化占全部肝硬化的50% ~90%。

(一) 病毒性肝炎

乙型肝炎病毒(HBV)感染为最常见的病因,其次为丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)感染。从病毒性肝炎发展为肝硬化短至数月,长达数十年。甲型肝炎病毒和戊型肝炎病毒感染所致肝炎一般不发展为肝硬化。

(二) 酒精

长期大量饮酒导致肝细胞损害、脂肪沉积及肝脏纤维化,逐渐发展为肝硬化,营养不良、合并 HBV 或 HCV 感染及损伤肝脏药物等因素将增加酒精性肝硬化发生的风险。饮酒的女性较男性更易发生酒精性肝病。

(三) 胆汁淤积

任何原因引起肝内、外胆道梗阻,持续胆汁淤积,皆可发展为胆汁性肝硬化。根据胆汁淤积的原因,可分为原发和继发性胆汁性肝硬化。

(四) 循环障碍

肝静脉和(或)下腔静脉阻塞(Budd-Chiari syndrome)、慢性心功能不全及缩窄性心包炎(心源性)可致肝脏长期淤血、肝细胞变性及纤维化,最终发展为瘀血性肝硬化。

(五) 药物或化学毒物

长期服用损伤肝脏的药物及接触四氯化碳、磷、砷等化学毒物可引起中毒性肝炎,最终演变为肝硬化(本篇第十四章)。

(六) 免疫疾病

自身免疫性肝炎(本篇第十三章)及累及肝脏的多种风湿免疫性疾病可进展为肝硬化。

(七) 寄生虫感染

血吸虫感染在我国南方依然存在,成熟虫卵被肝内巨噬细胞吞噬后演变为成纤维细胞,形成纤维性结节。由于虫卵在肝内主要沉积在门静脉分支附近,纤维化常使门静脉灌注障碍,所导致的肝硬化常以门静脉高压为突出特征。华支睾吸虫寄生于人肝内、外胆管内,所引起的胆道梗阻及炎症(肝吸虫病)可逐渐进展为肝硬化。

(八) 遗传和代谢性疾病

由于遗传或先天性酶缺陷,某些代谢产物沉积于肝脏,引起肝细胞坏死和结缔组织增生。主要有:

1. 铜代谢紊乱 也称肝豆状核变性,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,其致病基因定位于13q14.3,该基因编码产物为转运铜离子的P型ATP酶。由于该酶的功能障碍,致使铜在体内沉积,损害肝、脑等器官而致病。

2. 血色病 因第6对染色体上基因异常,导致小肠黏膜对食物内铁吸收增加,过多的铁沉

笔记

积在肝脏，引起纤维组织增生及脏器功能障碍。

3. α_1-抗胰蛋白酶缺乏症 α_1-抗胰蛋白（α_1-antitrypsin，α_1-AT）是肝脏合成的一种低分子糖蛋白，由于遗传缺陷，正常 α_1-AT 显著减少，异常的 α_1-AT 分子量小而溶解度低，以致肝脏不能排至血中，大量积聚于肝细胞内，肝组织受损，引起肝硬化。

其他如半乳糖血症、血友病、酪氨酸代谢紊乱症、遗传性出血性毛细血管扩张症等亦可导致肝硬化。

（九）营养障碍

长期食物中营养不足或不均衡、多种慢性疾病导致消化吸收不良、肥胖或糖尿病等导致的脂肪肝都可发展为肝硬化。

（十）原因不明

部分患者无法用目前认识的病因解释肝硬化的发生，也称隐源性肝硬化。注意在尚未充分甄别上述各种病因前，不宜轻易做出原因不明肝硬化的结论，以免影响肝硬化的对因治疗。

【发病机制及病理】

肝硬化发展的基本特征是肝细胞坏死、再生、肝纤维化和肝内血管增殖、循环紊乱。

肝脏的再生能力很大。正常肝脏切除 70% ~80%，仍可维持正常生理功能；人体正常肝叶切除约 1 年后，残肝可恢复至原来肝脏的重量。各种病因导致肝细胞变性或坏死，若病因持续存在，再生的肝细胞难以恢复正常的肝结构，形成无规则的结节。

炎症等致病因素激活肝星形细胞，胶原合成增加、降解减少，总胶原量可增至正常的 3 ~ 10 倍，沉积于 Disse 间隙，导致间隙增宽，肝窦内皮细胞下基底膜形成，内皮细胞上窗孔变小，数量减少、甚至消失，形成弥漫性屏障，称为肝窦毛细血管化。肝细胞表面绒毛变平以及屏障形成，肝窦内物质穿过肝窦壁到肝细胞的转运受阻，直接干扰肝细胞功能，导致肝细胞的合成功能障碍。肝窦变狭窄、血流受阻、肝内阻力增加，影响门静脉血流动力学，造成肝细胞缺氧和养料供给障碍，加重肝细胞坏死，使始动因子得以持续起作用。

汇管区和肝包膜的纤维束向肝小叶中央静脉延伸扩展，这些纤维间隔包绕再生结节或将残留肝小叶重新分割，改建成为假小叶，形成典型的肝硬化组织病理形态。肝纤维化发展的同时，伴有显著的、非正常的血管增殖，使肝内门静脉、肝静脉和肝动脉三个血管系之间失去正常关系，出现交通吻合支等，这不仅是形成门静脉高压的病理基础，而且是加重肝细胞的营养障碍、促进肝硬化发展的重要机制（图 4-15-1）。

【临床表现】

肝硬化通常起病隐匿，病程发展缓慢，临床上将肝硬化大致分为肝功能代偿期和失代偿期。

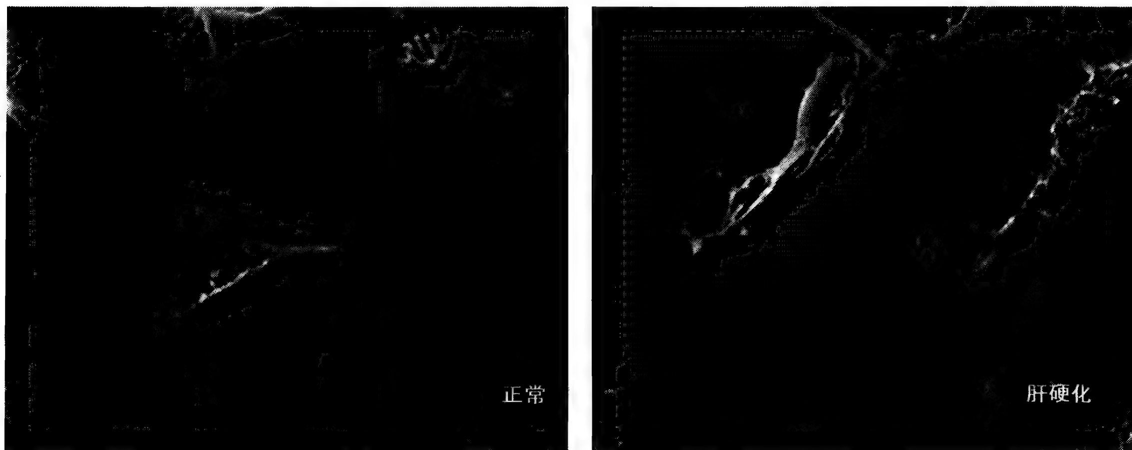


图 4-15-1 肝内门静脉分支（肝门静脉铸型扫描电镜，×40）

笔记

（一）代偿期

大部分患者无症状或症状较轻，可有腹部不适、乏力、食欲减退、消化不良和腹泻等症状，多呈间歇性，常于劳累、精神紧张或伴随其他疾病而出现，休息及助消化的药物可缓解。患者营养状态尚可，肝脏是否肿大取决于不同类型的肝硬化，脾脏因门静脉高压常有轻、中度肿大。肝功能实验检查正常或轻度异常。

（二）失代偿期

症状较明显，主要有肝功能减退和门静脉高压两类临床表现。

1. 肝功能减退

（1）消化吸收不良：食欲减退、恶心、厌食，腹胀，餐后加重，荤食后易泻，多与门静脉高压时胃肠道淤血水肿、消化吸收障碍和肠道菌群失调等有关。

（2）营养不良：一般情况较差，消瘦、乏力，精神不振，甚至因衰弱而卧床不起，患者皮肤干枯或水肿。

（3）黄疸：皮肤、巩膜黄染、尿色深，肝细胞进行性或广泛坏死；肝功能衰竭时，黄疸持续加重，多系肝细胞性黄疸。

（4）出血和贫血：常有鼻腔、牙龈出血及皮肤黏膜瘀点、瘀斑和消化道出血等，与肝合成凝血因子减少、脾功能亢进和毛细血管脆性增加有关。

（5）内分泌失调：肝脏是多种激素转化、降解的重要器官，但激素并不是简单被动地在肝内被代谢降解，其本身或代谢产物均参与肝脏疾病的发生、发展过程。

①性激素代谢：常见雌激素增多，雄激素减少。前者与肝脏对其灭活减少有关，后者与升高的雌激素反馈抑制垂体促性腺激素释放，从而引起睾丸间质细胞分泌雄激素减少有关。男性患者常有性欲减退、睾丸萎缩、毛发脱落及乳房发育等；女性有月经失调、闭经、不孕等症状。蜘蛛痣及肝掌的出现均与雌激素增多有关。

②肾上腺皮质功能：肝硬化时，合成肾上腺皮质激素重要的原料胆固醇酯减少，肾上腺皮质激素合成不足；促皮质素释放因子受抑，肾上腺皮质功能减退，促黑素细胞激素增加。患者面部和其他暴露部位的皮肤色素沉着、面色黑黄，晦暗无光，称肝病面容。

③抗利尿激素：促进腹水形成，详见本章腹水形成机制部分。

④甲状腺激素：肝硬化患者血清总 T_3、游离 T_3 降低，游离 T_4 正常或偏高，严重者 T_4 也降低，这些改变与肝病严重程度之间具有相关性。

（6）不规则低热：肝脏对致热因子等灭活降低，还可由继发性感染所致。

（7）低白蛋白血症：患者常有下肢水肿及腹水，详见本章腹水形成机制部分。

2. 门静脉高压（portal hypertension）　多属肝内型，门静脉高压常导致食管胃底静脉曲张出血、腹水、脾大，脾功能亢进、肝肾综合征、肝肺综合征等，被认为是继病因之后的推动肝功能减退的重要病理生理环节，是肝硬化的主要死因之一。

（1）腹水（ascites）：是肝功能减退和门静脉高压的共同结果，是肝硬化失代偿期最突出的临床表现。腹水出现时常有腹胀，大量腹水使腹部膨隆、状如蛙腹，甚至促进脐疝等腹疝形成。大量腹水抬高横膈或使其运动受限，出现呼吸困难和心悸。腹水形成的机制涉及：①门静脉高压，腹腔内脏血管床静水压增高，组织液回吸收减少而漏入腹腔，是腹水形成的决定性因素。②有效循环血容量不足，肾血流减少，肾素-血管紧张素系统激活，肾小球滤过率降低，排钠和排尿量减少。③低白蛋白血症，白蛋白低于30g/L时，血浆胶体渗透压降低，毛细血管内液体漏入腹腔或组织间隙。④肝脏对醛固酮和抗利尿激素灭能作用减弱，导致继发性醛固酮增多和抗利尿激素增多。前者作用于远端肾小管，使钠重吸收增加；后者作用于集合管，使水的吸收增加。水、钠潴留，尿量减少。⑤肝淋巴量超过了淋巴循环引流的能力，肝窦内压升高，肝淋巴液生成增多，自肝包膜表面漏入腹腔，参与腹水形成。

（2）门-腔侧支循环开放：持续门静脉高压，机体代偿性脾功能亢进，出现肝内、外分流。肝

笔记

内分流是纤维隔中的门静脉与肝静脉之间形成的交通支，使门静脉血流绕过肝小叶，通过交通支进入肝静脉；肝外分流主要与肝外门静脉的血管新生有关，也可使平时闭合的门-腔静脉系统间的交通支重新开放，其与腔静脉系统间形成的侧支循环，使部分门静脉血流由此进入腔静脉，回流入心脏（图4-15-2）。

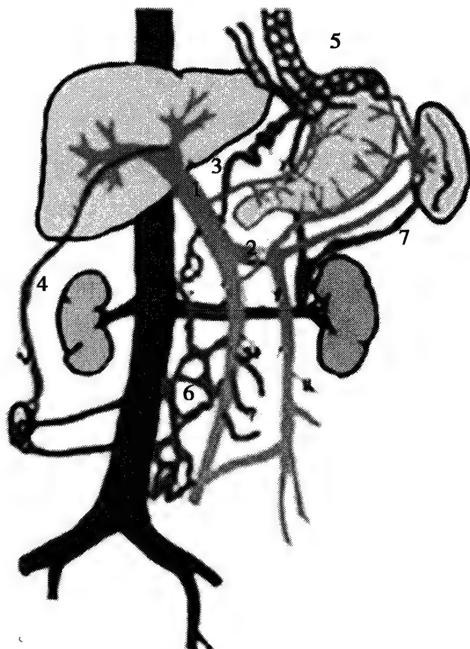


图4-15-2 门静脉高压侧支循环开放
1. 门静脉；2. 脾静脉；3. 胃冠状静脉；4. 脐静脉；5. EGV；6. Tetzius 静脉；7. 脾肾分流

常见的侧支循环有：

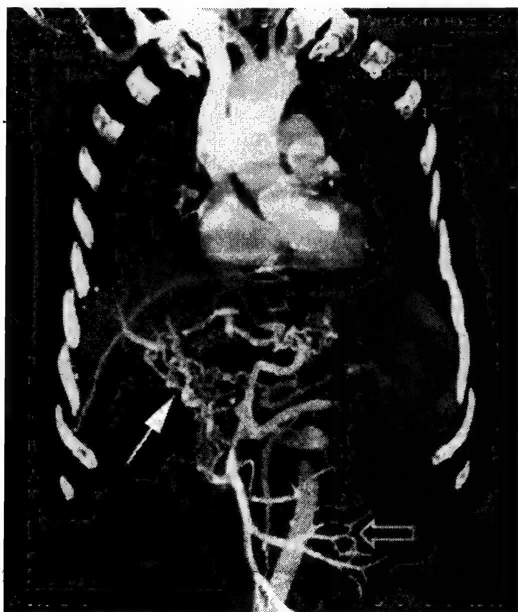
①食管胃底静脉曲张（esophageal-gastro varices，EGV）：门静脉系统的胃冠状静脉在食管下段和胃底处，与腔静脉系统的食管静脉、奇静脉相吻合，形成食管胃底静脉曲张（图4-15-2，图4-15-3）。其破裂出血是肝硬化门静脉高压最常见的并发症，因曲张静脉管壁薄弱、缺乏弹性收缩，难以止血，死亡率高。

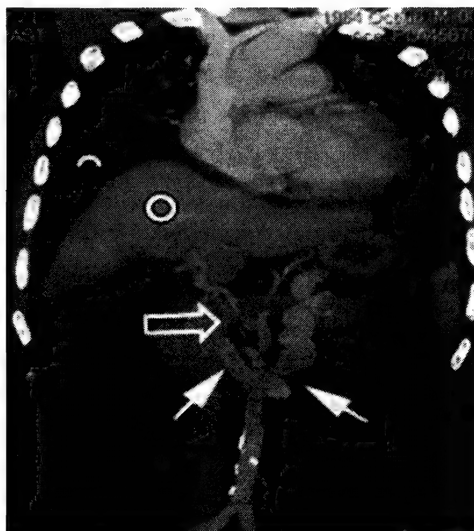
②腹壁静脉曲张：出生后闭合的脐静脉与脐旁静脉于门静脉压力过高时重新开放，经腹壁静脉分别进入上、下腔静脉，位于脐周的腹壁浅表静脉可因此曲张，其血流方向呈放射状流向脐上及脐下。

③痔静脉扩张：门静脉系统肠系膜下静脉的直肠上静脉在直肠下段与腔静脉系统髂内静脉的直肠中、下静脉相吻合，形成痔静脉曲张。部分患者因痔疮出血而发现肝硬化。

④腹膜后吻合支曲张：腹膜后门静脉与下腔静脉之间有许多细小分支，称为 Retzius 静脉。门静脉高压时，Retzius 静脉增多和曲张，以缓解门静脉高压（图4-15-3）。

⑤脾肾分流：门静脉的属支脾静脉、胃静脉等可与左肾静脉沟通，形成脾肾分流（图4-15-3）。





◎肝脏萎缩；⌒腹水

图4-15-3 多种门-体异常分流（CT 血管成像）
黑箭头：胃底静脉曲张（左、右）；白箭头：门脉海绵样变（左），严重脾肾分流（右）；空箭头：Retzius 静脉曲张（左），广泛逆肝血流，致门静脉变细（右）

笔记

门静脉高压代偿性开放的上述侧支循环除了导致曲张静脉破裂出血等致命性事件，大量异常分流还使肝细胞对各种物质的摄取、代谢及库普弗细胞的吞噬、降解作用不能得以发挥，从肠道进入门静脉血流的毒素等直接进入体循环，引发一系列病理生理改变，如肝性脑病、肝肾综合征、自发性腹膜炎及药物半衰期延长等。此外，这些异常分流导致的门静脉血流缓慢，也是门静脉血栓形成的原因之一。

（3）脾功能亢进及脾大：脾大是肝硬化门静脉高压较早出现的体征。脾静脉回流阻力增加及门静脉压力逆传到脾，使脾脏被动淤血性肿大，脾组织和脾内纤维组织增生。此外，肠道抗原物质经门-体侧支循环进入体循环，被脾脏摄取，抗原刺激脾脏单核巨噬细胞增生，形成脾功能亢进、脾大。脾功能亢进时，患者外周血象呈白细胞减少、增生性贫血和血小板降低，易并发感染及出血，有脾周围炎时脾脏可有触痛。脾脏大小、活动度、质地与病程病因相关。如大结节性肝硬化者比小结节性肝硬化者脾大明显，血吸虫性肝硬化比酒精性肝硬化者脾大更为突出。

【并发症】

（一）上消化道出血

1. 食管胃底静脉曲张出血（esophagealgastricvariceal bleeding，EGVB） 门静脉高压是导致曲张静脉出血的主要原因，诱因多见于粗糙食物、胃酸侵蚀、腹内压增高及剧烈咳嗽等。临床表现为突发大量呕血或柏油样便，伴出血性休克等。

2. 消化性溃疡和急性出血性糜烂性胃炎 门静脉高压使胃黏膜静脉回流缓慢，胃十二指肠的上皮后机制削弱（本篇第一章），大量代谢产物淤滞于黏膜，屏障功能受损，黏膜糜烂、溃疡甚至出血。

3. 门静脉高压性胃病（portal hypertensive gastropathy） 系胃黏膜下的动-静脉交通支广泛开放，胃黏膜毛细血管扩张，广泛渗血。发病率占肝硬化患者的50%～80%，临床多为反复或持续少量呕血、黑便及难以纠正的贫血，少数出现上消化道大出血。

（二）胆石症

肝硬化患者胆结石发生率增高，约为30%，且随肝功能失代偿程度加重，胆石症发生率升高。肝硬化患者胆石症发生率男女之间无显著，胆囊及肝外胆管结石均较常见。其病理生理机制与下列因素有关：①肝硬化时胆汁酸减少，降低了胆红素及胆固醇的溶解性，使两者容易从胆汁中结晶析出，形成胆色素和胆固醇结石；②库普弗细胞减少，细胞免疫功能降低，容易发生胆系感染，胆道黏膜充血水肿，缺血坏死脱落，为结石提供了核心；③脾功能亢进导致慢性溶血，胆红素产生过多，胆汁中游离胆红素增加，与胆汁中钙结合形成结石核心；④雌激素灭活作用减退，增加的雌激素对缩胆囊素抵抗，胆囊收缩无力、排空障碍，有利于胆囊结石形成。

（三）感染

下列因素使肝硬化患者容易发生感染：门静脉高压使肠黏膜屏障功能降低，通透性增加，肠腔内细菌经过淋巴或门静脉进入血液循环；肝脏是机体的重要免疫器官，肝硬化使机体的细胞免疫严重受损；脾功能亢进或全脾切除后，免疫功能降低；肝硬化常伴有糖代谢异常，糖尿病使机体抵抗力降低。感染部位因患者基础疾病状况而异，常见如下：

1. 自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP） 即因非腹内脏器感染引发的急性细菌性腹膜炎。由于腹水是细菌的良好培养基，肝硬化患者出现腹水后容易导致该病，致病菌多为革兰阴性杆菌。起病缓慢者多有低热、腹胀或腹水持续不减；病情进展快者，腹痛明显、腹水增长迅速，严重者诱发肝性脑病、出现中毒性休克等。体检发现轻重不等的全腹压痛和腹膜刺激征。腹水外观浑浊，生化及镜检提示为渗出性，腹水可培养出致病菌。

2. 胆道感染 胆囊及肝外胆管结石所致的胆道梗阻或不全梗阻常伴发感染，患者常有腹痛及发热；当有胆总管梗阻时，出现梗阻性黄疸，当感染进一步损伤肝功能时，可出现肝细胞性黄疸。

3. 肺部、肠道及尿路感染 也较常见，致病菌仍以革兰阴性杆菌常见，同时由于大量使用广谱抗菌药物及其免疫功能减退，厌氧菌及真菌感染日益增多。

笔记

（四）门静脉血栓形成或海绵样变

因门静脉血流淤滞，门静脉主干、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉血栓形成，使原本肝内型门静脉高压延伸为肝前性门静脉高压，当血栓扩展到肠系膜上静脉，肠管因此显著淤血，甚至小肠坏死、腹膜炎、休克及死亡。该并发症较常见，尤其是脾切除术后，门静脉、脾静脉栓塞率可高达25%。

门静脉血栓形成的临床表现变化较大，当血栓缓慢形成，局限于门静脉左、右支或肝外门静脉，侧支循环丰富，多无明显症状，常被忽视，往往首先由影像学检查发现。急性或亚急性发展时，表现为中、重度腹胀痛或突发剧烈腹痛、脾大、顽固性腹水、肠坏死、消化道出血及肝性脑病等，腹穿可抽出血性腹水。

门静脉海绵样变是指肝门部或肝内门静脉分支部分或完全慢性阻塞后，在门静脉周围形成细小迂曲的血管，也可视为门静脉的血管瘤（图4-15-3）。其原因与门静脉炎、肝门周围纤维组织炎、血栓形成、红细胞增多、肿瘤侵犯等有关。

（五）电解质和酸碱平衡紊乱

长期钠摄入不足及利尿、大量放腹水、腹泻和继发性醛固酮增多均是导致电解质紊乱的常见原因。低钾、低氯血症与代谢性碱中毒，容易诱发肝性脑病。持续重度低钠血症（<125mmol/L）常发生在肝功C级的患者，容易引起肝肾综合征，预后较差。

（六）肝肾综合征

患者肾脏无实质性病变，由于严重门静脉高压，内脏高动力循环使体循环血流量明显减少；多种扩血管物质如前列腺素、一氧化氮、胰高血糖素、心房利钠肽、内毒素和降钙素基因相关肽等不能被肝脏灭活，引起体循环血管床扩张，肾脏血流尤其是肾皮质灌注不足，因此出现肾衰竭。临床主要表现为少尿、无尿及氮质血症。

肝肾综合征的诊断标准：①肝硬化合并腹水；②急进型血清肌酐浓度在2周内升至2倍基线值，或>226μmol/L（25mg/L），缓进型血清肌酐>133μmol/L（15mg/L）；③停利尿剂至少2天以上并经白蛋白扩容[1g/（kg·d），最大量100g/d]后，血清肌酐值没有改善（>133μmol/L）；④排除休克；⑤目前或近期没有应用肾毒性药物或扩血管药物治疗；⑥排除肾实质性疾病，如尿蛋白>500mg/d，显微镜下观察血尿>50个红细胞或超声探及肾实质性病变。80%的急进型患者于2周内死亡。缓进型临床较多见，常表现为难治性腹水，肾衰竭病程缓慢，可在数月内保持稳定状态，常在各种诱因作用下转为急进型而死亡，平均存活期约为1年。

（七）肝肺综合征

在排除原发心肺疾患后，具有基础肝病、肺内血管扩张和动脉血氧合功能障碍。临床上主要表现为肝硬化伴呼吸困难、发绀和杵状指（趾），预后较差。肺内血管扩张可通过胸部CT及肺血管造影显示。慢性肝病患者具有严重低氧血症（PaO_2<6.7kPa）应疑诊；PaO_2<10kPa是诊断肝肺综合征的必备条件。

（八）原发性肝癌

详见本篇第十六章。

（九）肝性脑病

详见本篇第十七章。

【诊断】

诊断内容包括确定有无肝硬化、寻找肝硬化的原因、肝功分级及并发症。

（一）确定有无肝硬化

临床诊断肝硬化通常依据肝功能减退和门静脉高压同时存在的证据。影像学所见肝硬化的征象有助于诊断。当肝功能减退和门静脉高压证据不充分、肝硬化的影像学征象不明确时，肝活检若查见假小叶形成，可建立诊断。

笔记

1. 肝功能减退

（1）临床表现：包括消化吸收不良、营养不良、黄疸、出血和贫血、不孕不育、蜘蛛痣、肝掌、肝病面容、男性乳房发育、肝性脑病及食管胃底静脉曲张出血等。

（2）实验室：可从肝细胞受损、胆红素代谢障碍、肝脏合成功能降低等方面反映肝功能减退（详见本篇第一章）。

2. 门静脉高压

（1）临床表现：包括脾大、腹水、腹壁静脉曲张及食管胃底静脉曲张出血等。

（2）实验室：①血小板降低是较早出现的门静脉高压的信号，随着脾大、脾功能亢进的加重，红细胞及白细胞也降低。②没有感染的肝硬化腹水，通常为漏出液。合并自发性腹膜炎，腹水可呈典型渗出液或介于渗、漏出液之间。腹水细菌培养及药物敏感试验可作为抗生素选择时参考。血性腹水应考虑合并肝癌、门静脉血栓形成及结核性腹膜炎等。

（3）影像学：①少量腹水、脾大、肝脏形态变化均可采用超声、CT及MRI证实，显然较体检更敏感而准确。②门静脉属支形态改变：门静脉高压者的门静脉主干内径常>13mm，脾静脉内径>8mm，多普勒超声可检测门静脉的血流速度、方向和血流量。腹部增强CT及门静脉成像术可清晰、灵敏、准确、全面地显示多种门腔侧支循环开放状态、门静脉血栓、血管海绵样变及动-静脉瘘等征象（图4-15-3），有利于对门静脉高压状况进行较全面的评估。

（4）胃镜：有助于鉴别肝硬化上消化道出血的具体原因，如食管胃底静脉曲张、门静脉高压性胃病、消化性溃疡、糜烂出血性胃炎及上消化道恶性肿瘤等。

（二）寻找肝硬化原因

诊断肝硬化时，应尽可能搜寻其病因，以利对因治疗。

（三）肝功能评估

详见本篇第一章。

【鉴别诊断】

（一）引起腹水和腹部膨隆的疾病

需与结核性腹膜炎、腹腔内肿瘤、肾病综合征、缩窄性心包炎和巨大卵巢囊肿等鉴别。

（二）肝大

应除外原发性肝癌、慢性肝炎、血吸虫病和血液病等。

（三）肝硬化并发症

①上消化道出血应与消化性溃疡、糜烂出血性胃炎、胃癌等鉴别；②肝性脑病应与低血糖、糖尿病酮症酸中毒、尿毒症等鉴别；③肝肾综合征应与慢性肾小球肾炎、急性肾小管坏死等鉴别；④肝肺综合征注意与肺部感染、哮喘等鉴别。

【治疗】

现有的治疗方法尚不能逆转已发生的肝硬化，对于代偿期患者，治疗旨在延缓肝功能失代偿、预防肝细胞肝癌；对于失代偿期患者，则以改善肝功能、治疗并发症、延缓或减少对肝移植需求为目标。

（一）保护或改善肝功能

1. 去除或减轻病因

（1）抗HBV治疗：复制活跃的HBV是肝硬化进展最重要的危险因素之一，对于HBV肝硬化失代偿，不论ALT水平如何，当HBV DNA阳性时，均应给予抗HBV治疗。常用药物有阿德福韦、恩替卡韦及拉米夫定等口服核苷类似物，无固定疗程，需长期应用。失代偿期乙肝肝硬化不宜使用干扰素。

（2）抗HCV治疗：适用于肝功能代偿的肝硬化，尽管对治疗的耐受性和效果有所降低，但为使病情稳定、延缓或阻止肝衰竭和HCC等并发症的发生，可在严密观察下，采用聚乙二醇干扰

笔记



素 α 联合利巴韦林或普通干扰素联合利巴韦林等方案，对不能耐受利巴韦林不良反应者，可单用聚乙二醇干扰素 α 或普通干扰素 α。失代偿期丙肝肝硬化不宜使用干扰素。

（3）针对其他病因进行治疗：详见本书有关章节。

2. 慎用损伤肝脏的药物　避免不必要、疗效不明确的药物，减轻肝脏代谢负担。

3. 维护肠内营养　肝硬化时若碳水化合物供能不足，机体将消耗蛋白质供能，加重肝脏代谢负担。肠内营养是机体获得能量的最好方式，对于肝功的维护、防止肠源性感染十分重要。只要肠道尚可用，应鼓励肠内营养，减少肠外营养。肝硬化常有消化不良，应进食易消化的食物，以碳水化合物为主，蛋白质摄入量以患者可耐受为宜，辅以多种维生素，可给予胰酶助消化。对食欲减退、食物不耐受者，可予预消化的、蛋白质已水解为小肽段的肠内营养剂。肝功能衰竭或有肝性脑病先兆时，应限制蛋白质的摄入。

4. 保护肝细胞　胆汁淤积时，微创方式解除胆道梗阻，可避免对肝功能的进一步损伤。由于胆汁中鹅去氧胆酸的双亲性，当与细胞膜持续接触，可溶解细胞膜。可口服熊去氧胆酸降低肝内鹅去氧胆酸的比例，减少其对肝细胞膜的破坏；也可使用腺苷蛋氨酸等。其他保护肝细胞的药物有：多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽及甘草酸二铵等。保护肝细胞药物虽有一定药理学基础，但普遍缺乏循证医学证据，过多使用可加重肝脏负担。

（二）门静脉高压症状及其并发症治疗

1. 腹水

（1）限制钠、水摄入：摄入钠盐 500～800mg/d（氯化钠 1.2～2.0g/d），入水量<1000ml/d 左右，如有低钠血症，则应限制在 500ml 以内。

（2）利尿：常联合使用保钾及排钾利尿剂，即螺内酯联合呋塞米，剂量比例约为 100mg：40mg。一般开始用螺内酯 60mg/d+呋塞米 20mg/d，逐渐增加至螺内酯 120mg/d+呋塞米 40mg/d。利尿效果不满意时，应酌情配合静脉输注白蛋白。利尿速度不宜过快，以免诱发肝性脑病、肝肾综合征等。当对饮食限钠和使用大剂量利尿剂（螺内酯 400mg/d 和呋塞米 160mg/d）时，腹水仍不能缓解，在治疗性腹腔穿刺术后迅速再发，即为顽固性腹水。

（3）经颈静脉肝内门腔分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt，TIPS）：是在肝内门静脉属支与肝静脉间置入特殊覆膜的金属支架，建立肝内门-体分流，降低门静脉压力，减少或消除由于门静脉高压所致的腹水和食管胃底静脉曲张出血。腹水形成的关键在于门静脉高压，当利尿剂辅以静脉输注白蛋白利尿效果不佳时，肝功为 B 级，TIPS 可有效缓解门静脉高压，增加肾脏血液灌注，显著减少甚至消除腹水。如果能对因治疗，使肝功能稳定或有所改善，可较长期维持疗效，多数 TIPS 术后患者可不需限盐、限水及长期使用利尿剂，可减少对肝移植的需求。

（4）排放腹水加输注白蛋白：用于不具备 TIPS 技术、对 TIPS 禁忌及失去 TIPS 机会时顽固性腹水的姑息治疗，一般每放腹水 1000ml，输注白蛋白 80g。该方法缓解症状时间短，易于诱发肝肾综合征、肝性脑病等并发症。

（5）自发性腹膜炎：选用肝毒性小、主要针对革兰阴性杆菌并兼顾革兰阳性球菌的抗生素，如头孢哌酮或喹诺酮类药物等，疗效不满意时，根据治疗反应和药敏结果进行调整。由于自发性腹膜炎容易复发，用药时间不得少于 2 周。因自发性腹膜炎多系肠源性感染，除抗生素治疗外，还应注意保持大便通畅、维护肠道菌群。腹水是细菌繁殖的良好培养基，控制腹水也是治疗的一个重要环节。

2. 食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗及预防　急性出血的治疗详见本篇第二十章。

（1）一级预防：主要针对已有食管胃底静脉曲张但尚未出血者，包括：①对因治疗。②口服 PPI 或 H_2受体拮抗剂，减少胃酸对曲张静脉壁的损伤。③非选择性β受体拮抗剂如普萘洛尔或卡地洛尔，该药通过收缩内脏血管，减少内脏高动力循环，治疗剂量应使心率不低于每分钟 55 次，当患者有乏力、气短等不良反应时应停药。普萘洛尔合用 5-单硝酸异山梨酯有可能更好地

笔记

降低门静脉压力。④内镜结扎治疗(endoscopic variceal ligation,EVL)可用于中度的食管静脉曲张。这是一种局部断流术,即经内镜用橡皮圈结扎曲张的食管静脉,局部缺血坏死、肉芽组织增生后形成瘢痕,封闭曲张静脉。适用于单纯食管静脉曲张不伴有胃底静脉曲张者。

(2) 二级预防:指对已发生过食管胃底静脉曲张出血史者,预防其再出血。首次出血后的再出血率可达60%,死亡率33%。因此应重视食管胃底静脉曲张出血的二级预防,开始的时间应早至出血后的第6天。

1) 患者在急性出血期间已行TIPS,止血后可不给予预防静脉曲张出血的药物,但应采用多普勒超声每3~6个月了解分流道是否通畅。

2) 患者在急性出血期间未行TIPS,预防再出血的方法有:①以TIPS为代表的部分门-体分流术;②包括EVL、经内镜或血管介入途径向食管胃底静脉注射液态栓塞胶或其他栓塞材料的断流术;③以部分脾动脉栓塞为代表的限流术;④非选择性β受体拮抗剂及长效生长抑素类似物调节门静脉血流量;⑤口服PPI或H_2受体拮抗剂,减少胃酸对曲张静脉壁的损伤等。

如何应用这些方法,理论上应根据门静脉高压的病理生理(图4-15-4)提出治疗策略,具体治疗措施应在腹部增强CT门静脉成像术的基础上,了解患者门腔侧支循环开放状态、食管胃底静脉曲张程度、有无门静脉血栓、门静脉海绵样变或动静脉瘘等征象,视其肝功能分级、有无禁忌证及患者的意愿选择某项治疗方法。

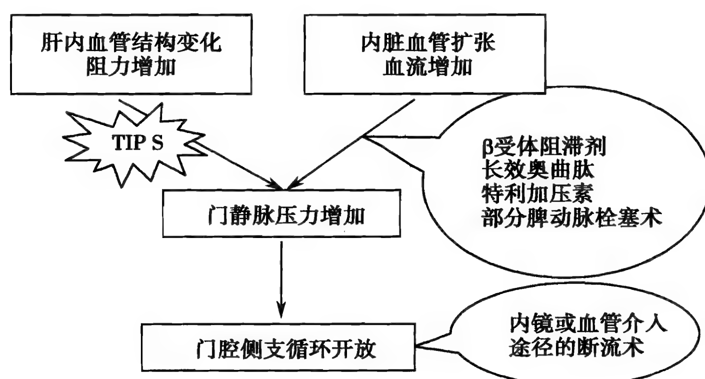


图4-15-4 肝硬化门静脉高压的病理生理及治疗环节

(三) 其他并发症治疗

1. 胆石症 应以内科保守治疗为主。由于肝硬化并发胆结石手术死亡率约10%,尤其是肝功能C级者,应尽量避免手术。

2. 感染 对肝硬化并发的感染,一旦疑诊,应立即经验性抗感染治疗。自发性细菌性腹膜炎、胆道及肠道感染的抗生素选择,应遵循广谱、足量、肝肾毒性小的原则,首选第三代头孢菌素,如头孢哌酮+舒巴坦。其他如氟喹诺酮类、哌拉西林+他唑巴坦及碳青霉烯类抗生素,均可根据患者情况使用。一旦培养出致病菌,则应根据药敏实验选择窄谱抗生素。

3. 门静脉血栓形成

(1) 抗凝治疗:对新近发生的血栓应做早期静脉肝素抗凝治疗,可使80%以上患者出现完全或广泛性再通,口服抗凝药物治疗至少维持半年。

(2) 溶栓治疗:对早期的门静脉血栓也可采用经皮、经股动脉插管至肠系膜上动脉后置管,用微量泵持续泵入尿激酶进行早期溶栓,可使门静脉再通。

(3) TIPS:适用于血栓形成时间较长、出现机化的患者;肠切除的适应证是肠系膜血栓致肠坏死。两种术后均应持续抗凝,预防血栓再形成。

4. 肝硬化低钠血症 轻症者,通过限水可以改善;中、重度者,可选用血管加压素V_2受体拮

笔记

抗剂（托伐普坦），增强肾脏处理水的能力，使水重吸收减少，提高血钠浓度。由于静脉补充3%的氯化钠可能加重腹水，因此，肝硬化患者不推荐使用。

5. 肝肾综合征　TIPS有助于减少缓进型转为急进型。肝移植可以同时缓解这两型肝肾综合征，是该并发症有效的治疗方法。在等待肝移植术的过程中，可以采取如下措施保护肾功能：静脉补充白蛋白、使用血管加压素、TIPS、血液透析以及人工肝支持等。

6. 肝肺综合征　吸氧及高压氧舱适用于轻型、早期患者，可以增加肺泡内氧浓度和压力，有助于氧弥散。肝移植可逆转肺血管扩张，使氧分压、氧饱和度及肺血管阻力均明显改善。

原发性肝癌及肝性脑病的处理详见本篇第十六章和第十七章。

（四）手术

包括治疗门静脉高压的各种分流、断流及限流术。由于TIPS综合技术具有微创、精准、可重复和有效等优点，在细致的药物治疗配合下，已从以往肝移植前的过渡性治疗方式逐渐成为有效延长生存期的治疗方法。肝移植是对终末期肝硬化治疗的最佳选择，掌握手术时机及尽可能充分做好术前准备可提高手术存活率。

（五）患者教育

1. 休息　不宜进行重体力活动及高强度体育锻炼，代偿期患者可从事轻工作，失代偿期患者应多卧床休息。保持情绪稳定，减轻心理压力。

2. 酒精及药物　严格禁酒。由于肝硬化的不可逆转，患者乱投医现象普遍，由此常发生药物性肝损伤，使肝硬化恶化。因此不宜服用不必要且疗效不明确的药物、各种解热镇痛的复方感冒药、不正规的中药偏方及保健品，以减轻肝脏代谢负担，避免肝毒性损伤。失眠患者应在医生指导下慎重使用镇静、催眠药物。

3. 进食　对已有食管胃底静脉曲张者，进食不宜过快、过多，食物不宜过于辛辣和粗糙，在进食带骨的肉类时，应注意避免吞下刺或骨。

4. 食物　应以易消化、产气少的粮食为主，小荤不断，常吃蔬菜水果，调味不宜过于辛辣，保持大便通畅，不要用力排大便。

5. 钠和水的摄入　肝硬化患者，以低盐饮食为宜；未行TIPS的腹水患者，每日食盐约1.5～2g；应同时限制水摄入，500～1000ml/d。TIPS术后患者可不必限盐和水。

6. 避免感染　居室应通风，养成良好的个人卫生习惯，避免着凉及不洁饮食。

7. 了解自己肝硬化的病因，坚持服用针对病因的药物，如口服抗乙肝病毒的药物等，病情稳定者，每3个月～半年应进行医疗随访，进行相关的实验室检测和超声、CT及MRI检查。

8. 有轻微肝性脑病患者的反应力较低，不宜驾车及高空作业。

9. 乙肝及丙肝患者可以与家人、朋友共餐。应避免血液途径的传染，如不宜共用剃须刀等可能有创的生活用品；接触患者开放伤口时，应戴手套；性生活应适当，如没有生育计划，建议使用安全套。

10. 并发肝癌时，在征得患者家属同意后，尽可能让患者知晓病情，以利于配合治疗。患者的情绪反应需要进行安抚和疏导，以理智乐观的人生态度对待疾病的预后，既要争取有利的治疗时机，也要避免不必要的过度治疗。

（唐承薇）

笔记



第十六章 原发性肝癌

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver)简称肝癌,是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤,是我国常见恶性肿瘤之一,其死亡率在恶性肿瘤中居第二位。全世界每年平均约有25万人死于肝癌,而我国约占其中的45%。本病多见于中年男性,男女之比为5∶1。

【病因和发病机制】

病因和发病机制尚未完全明确,根据高发区流行病学调查,可能与下列因素有关。

(一) 病毒性肝炎

在我国,肝癌患者中约90%有乙型肝炎病毒(HBV)感染的背景。HBV感染→慢性肝炎→肝硬化→肝癌是最主要的发病机制,西方国家以HCV感染常见,也多循上述机制进展至肝癌,部分患者在慢性肝炎阶段就可发展为肝癌。

(二) 食物及饮水

长期大量饮酒导致酒精性肝病,在此基础上的肝纤维化及肝硬化过程都可能引发肝癌。此外,HBV及HCV感染者经常饮酒,将加速肝硬化的形成和发展,促进肝癌的发生。长期进食霉变食物(粮食受黄曲霉毒素污染)或含亚硝胺食物、食物缺乏微量元素及饮用藻类毒素污染的水等都与肝癌发生有密切关系。

(三) 毒物与寄生虫

亚硝胺类、偶氮芥类、有机氯农药等化学物质是可疑的致肝癌物质。血吸虫及华支睾吸虫感染均易导致肝癌。

(四) 遗传因素

肝癌的家族聚集现象既与遗传易感性有关,也与家族饮食习惯及生活环境有关。不同种族人群肝癌发病率不同。

上述各种病因使肝细胞在损伤后的再生修复过程中,其生物学特征逐渐变化,基因突变,增殖与凋亡失衡;各种致癌因素也可促使癌基因表达及抑癌基因受抑;慢性炎症及纤维化过程中的活跃血管增殖,为肝癌的发生发展创造了重要条件。

【病理】

(一) 大体病理形态分型

1. 块状型 多见,呈单个、多个或融合成块,直径5~10cm,>10cm者称巨块型。多呈圆形,也有不规则样,质硬,呈膨胀性生长,可见包膜。此型肿瘤中心易坏死、液化及出血;位于肝包膜附近者,肿瘤易破裂,导致腹腔内出血及直接播散。

2. 结节型 呈大小和数目不等的癌结节,<5cm,与周围肝组织的分界不如块状形清楚,常伴有肝硬化。单个癌结节<3cm或相邻两个癌结节直径之和小于3cm者称为小肝癌。

3. 弥漫型 少见,呈米粒至黄豆大的癌结节弥漫地分布于整个肝脏,不易与肝硬化区分,患者常因肝功能衰竭而死亡。

(二) 组织病理

根据组织学类型可将肝癌分为肝细胞肝癌(hepatocellular caricinoma, HCC)、胆管细胞癌(cholangiocarcinoma)和混合型肝癌。

1. 肝细胞肝癌 最为多见,约占原发性肝癌的90%,是本章的主要内容。癌细胞来自肝细胞,异型性明显,胞质丰富,呈多边形,排列成巢状或索状,血窦丰富,有包膜者生长较缓慢。正常肝脏的肝动脉供血约占30%,与之显著不同的是,肝细胞肝癌的肝动脉供血超过90%,这是目

笔记

前肝癌影像诊断及介入治疗的重要组织学基础。

2. 胆管细胞癌 较少见，癌细胞由胆管上皮细胞发展而来，呈立方或柱状，排列成腺样，纤维组织较多、血窦较少。

3. 混合型肝癌 最少见，具有肝细胞肝癌和胆管细胞癌两种结构，或呈过渡形态，既不完全像肝细胞肝癌，又不完全像胆管细胞癌。

（三）转移途径

1. 肝内转移 易侵犯门静脉及分支并形成癌栓，脱落后在肝内引起多发性转移灶。

2. 肝外转移 ①血行转移：最常见转移至肺，其他部位有胸、肾上腺、肾及骨骼等，甚至可见肝静脉中癌栓延至下腔静脉及右心房；②淋巴转移：常见肝门淋巴结转移，也可转移至胰、脾、主动脉旁及锁骨上淋巴结；③种植转移：少见，从肝表面脱落的癌细胞可种植在腹膜、横膈、盆腔等处，引起血性腹水、胸水。女性可有卵巢转移。

【临床表现】

起病隐匿，早期缺乏典型症状。临床症状明显者，病情大多已进入中晚期。本病常在肝硬化的基础上发生，或者以转移病灶症状为首发表现，此时临床容易漏诊或误诊，应予注意。中晚期临床表现如下。

（一）肝区疼痛

是肝癌最常见的症状，半数以上患者有肝区疼痛，多呈持续性胀痛或钝痛，是因癌肿生长过快、肝包膜被牵拉所致。如病变侵犯膈，疼痛可牵涉右肩或右背部；如癌肿生长缓慢，则可完全无痛或仅有轻微钝痛。当肝表面的癌结节破裂，可突然引起剧烈腹痛，从肝区开始迅速延至全腹，产生急腹症的表现，如出血量大时可导致休克。

（二）肝大

肝脏呈进行性增大，质地坚硬，表面凸凹不平，常有大小不等的结节，边缘钝而不整齐，常有不同程度的压痛。肝癌突出于右肋弓下或剑突下时，上腹可呈现局部隆起或饱满；如癌肿位于膈面，则主要表现为膈肌抬高而肝下缘不下移。

（三）黄疸

一般出现在肝癌晚期，多为阻塞性黄疸，少数为肝细胞性黄疸。前者常因癌肿压迫或侵犯胆管或肝门转移性淋巴结肿大而压迫胆管造成阻塞所致；后者可由于癌组织肝内广泛浸润或合并肝硬化、慢性肝炎引起。

（四）肝硬化征象

在失代偿期肝硬化基础上发病者有基础疾病的临床表现。原有腹水者可表现为腹水迅速增加且具难治性，腹水一般为漏出液。血性腹水多因肝癌侵犯肝包膜或向腹腔内破溃引起，少数因腹膜转移癌所致。

（五）全身性表现

呈进行性消瘦、发热、食欲不振、乏力、营养不良和恶病质等。如转移至肺、骨、脑、淋巴结、胸腔等处，可产生相应的症状。

（六）伴癌综合征

伴癌综合征系指肝癌患者由于癌肿本身代谢异常或癌组织对机体影响而引起内分泌或代谢异常的一组症候群。主要表现为自发性低血糖症、红细胞增多症；其他罕见的有高钙血症、高脂血症、类癌综合征等。

【并发症】

（一）肝性脑病

通常是肝癌终末期的最严重并发症，约1/3的患者因此死亡。一旦出现肝性脑病均预后不良。

笔记

（二）上消化道出血

上消化道出血约占肝癌死亡原因的15%，出血与以下因素有关：①因肝硬化或门静脉、肝静脉癌栓而发生门静脉高压，导致食管胃底静脉曲张破裂出血；②晚期肝癌患者可因胃肠道黏膜糜烂合并凝血功能障碍而有广泛出血。大量出血可加重肝功能损害，诱发肝性脑病。

（三）肝癌结节破裂出血

约占10%的肝癌患者发生肝癌结节破裂出血。癌结节破裂可局限于肝包膜下，产生局部疼痛；如包膜下出血快速增多则形成压痛性血肿；也可破入腹腔引起急性腹痛、腹膜刺激征和血性腹水，大量出血可致休克。

（四）继发感染

患者因长期消耗或手术等，抵抗力减弱，容易并发肺炎、自发性腹膜炎、肠道感染和霉菌感染等。

【实验室和其他辅助检查】

（一）肝癌标记物检测

1. 甲胎蛋白(alpha fetoprotein，AFP)　是诊断肝细胞癌特异性的标志物，阳性率约为70%。现已广泛用于肝癌的普查、诊断、判断治疗效果及预测复发。在排除妊娠和生殖腺胚胎瘤的基础上，AFP>400ng/ml为诊断肝癌的条件之一。对AFP逐渐升高不降或>200μg/L，持续8周，应结合影像学及肝功能变化作综合分析或动态观察。

2. 其他肝癌标志物　血清岩藻糖苷酶(AFu)、γ-谷氨酰转移酶同工酶Ⅱ(GGT_2)、异常凝血酶原(APT)、α_1-抗胰蛋白酶(AAT)、碱性磷酸酶同工酶(ALP-Ⅰ)等有助于AFP阴性肝癌的诊断和鉴别诊断。

（二）影像学检查

1. 超声(US)　是目前肝癌筛查的首选方法，具有方便易行、价格低廉及无创等优点，能检出肝内直径>1cm的占位性病变，利用多普勒效应或超声造影剂，了解病灶的血供状态，判断占位性病变的良恶性，并有助于引导肝穿刺活检。

2. 增强CT/MRI　可以更客观及更敏感地显示肝癌，1cm左右肝癌的检出率可>80%，是诊断及确定治疗策略的重要手段。MRI为非放射性检查，可以在短期重复进行。CT平扫多为低密度占位，部分有晕圈征，大肝癌常有中央坏死；增强时动脉期病灶的密度高于周围肝组织，但随即快速下降，低于周围正常肝组织，并持续数分钟，呈“快进快出”表现。

3. 选择性肝动脉造影　当增强CT/MRI对疑为肝癌的小病灶难以确诊时，选择性肝动脉造影是肝癌诊断的重要补充手段。对直径1～2cm的小肝癌，肝动脉造影可以更精确地作出诊断，正确率>90%。

（三）肝穿刺活体组织检查

US或CT引导下细针穿刺行组织学检查是确诊肝癌的最可靠方法，但属创伤性检查，且偶有出血或针道转移的风险，上述非侵入性检查未能确诊者可视情况考虑应用。

【诊断】

满足下列三项中的任一项，即可诊断肝癌，这是国际上广泛使用的肝癌诊断标准。

1. 具有两种典型影像学(US、增强CT、MRI或选择性肝动脉造影)表现，病灶>2cm；
2. 一项典型的影像学表现，病灶>2cm，AFP>400ng/ml；
3. 肝脏活检阳性。

有典型临床症状的患者，往往已届晚期，为争取对肝癌的早诊早治，应对高危人群(各种原因所致的慢性肝炎、肝硬化以及>35岁的HBV或HCV感染者)每6～12个月行US和AFP检测，如有阳性改变，应进一步检查。由于我国是肝癌大国，加强肝癌的早期诊断水平，对于提高人群

笔记

的健康水平，降低医疗费用具有十分重要的意义。

【鉴别诊断】

肝癌常需与继发性肝癌、肝硬化、肝脓肿等疾病进行鉴别。

（一）继发性肝癌

原发于呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道、乳房等处的癌灶常转移至肝，呈多发性结节，临床以原发癌表现为主，血清 AFP 检测一般为阴性。

（二）肝硬化结节

增强 CT/MRI 见病灶动脉期强化，呈"快进快出"，诊断肝癌；若无强化，则考虑为肝硬化结节。AFP>400ng/ml 有助于肝癌诊断。

（三）活动性病毒性肝炎

病毒性肝炎活动时血清 AFP 往往呈短期低浓度升高，应定期多次随访测定血清 AFP 和 ALT，或联合检测其他肝癌标志物并进行分析，如：①AFP 和 ALT 动态曲线平行或同步升高，或 ALT 持续增高至正常的数倍，则肝炎的可能性大；②两者曲线分离，AFP 持续升高，往往超过 400ng/ml，而 ALT 不升高，呈曲线分离现象，则多考虑肝癌。

（四）肝脓肿

临床表现为发热，肝区疼痛、压痛明显，白细胞计数和中性粒细胞升高。US 检查可发现脓肿的液性暗区。必要时在超声引导下做诊断性穿刺或药物试验性治疗以明确诊断。

（五）肝包虫病

患者的相关生活史非常重要。

（六）其他肝脏肿瘤或病变

当影像学与肝脏其他良性肿瘤（血管瘤、肝腺瘤等）鉴别有困难时，可随访 US、增强 CT/MRI，必要时在 US 引导下行肝活检。

【治疗】

肝癌对化疗和放疗不敏感，常用的治疗方法有手术切除、肝移植、血管介入、射频消融术等。肝癌治疗性切除术是目前治疗肝癌最有效的方法之一，虽然目前的手术技术可以切除一些大肝癌，但术后残留肝的功能储备是否可维持患者的生命需求，则是决定手术成败的关键。图 4-16-1 所示治疗决策路径，有助于正确选择上述方法，既可使患者最大程度切除肿瘤或控制肿瘤生长，又可避免治疗过度、缩短生存时间、降低生活质量以及不必要的医疗资源浪费。

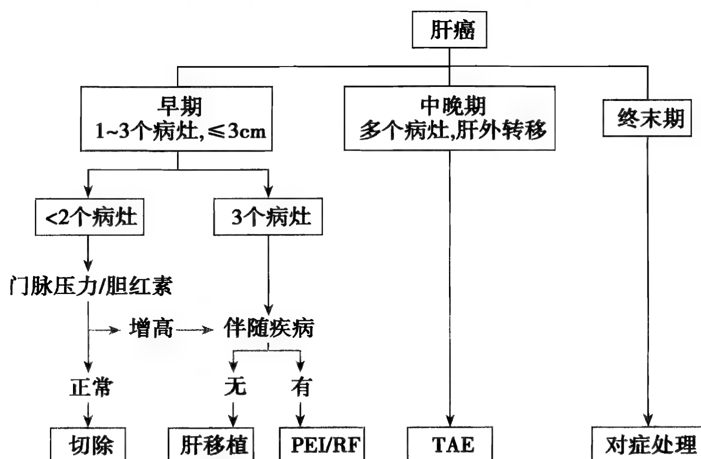


图 4-16-1　肝癌治疗决策路径

PEI：percutaneous ethanol injection，经皮穿刺瘤内注射无水乙醇；RF：radiofrequency ablation，射频消融术；TAE：transcatheter arterial embolization，肝动脉栓塞

笔记

（一）手术治疗

我国肝癌患者大多合并肝硬化，而肝硬化时其肝脏储备功能下降。吲哚氰绿15分钟滞留率（indocyanine green retention-15，ICG-15）是反映肝脏储备功能的灵敏和准确指标，对界定合适的肝切除量具有重要意义。慢性肝炎时ICG-R15多在15%～20%之间，慢性活动性肝炎则更高，肝硬化失代偿期平均为35%左右。肝癌患者术前ICG-R15>20%，手术风险增大。由于手术切除仍有很高的肝癌复发率，因此，术后宜加强综合治疗与随访。

（二）局部治疗

1. 经皮穿刺瘤内注射无水乙醇（PEI）　在US或CT引导下，将无水乙醇直接注入肝癌组织内，使癌细胞脱水、变性、凝固性坏死。PEI适用于肿瘤<3cm者，可达到治疗性切除的目的。

2. 射频消融术（RF）　在US或开腹条件下，将电极插入肝癌组织内，应用电流热效应等多种物理方法毁损病变组织。与PEI一样，也可达到治疗性切除的目的。

3. 肝动脉栓塞（TAE）　由于肝癌起病隐匿，80%～90%的肝癌患者确诊时已失去治疗性切除的机会。TAE是将栓塞材料注入滋养肿瘤的肝动脉内，阻断肿瘤的供血，使其发生缺血坏死。由于具有靶向性好、创伤小、可重复、患者容易接受的特点，是目前非手术治疗中、晚期肝癌的常用方法。

（三）肝移植

对于肝癌合并肝硬化患者，肝移植可将整个病肝切除，是治疗肝癌和肝硬化的有效手段。但若肝癌已有血管侵犯及远处转移（常见肺、骨），则不宜行肝移植术。

（四）药物治疗

HBV感染患者在手术、局部治疗或肝移植后，均需坚持口服抗病毒药物。肝移植患者需要终生使用免疫抑制剂。

（五）患者教育

详见本篇第十五章。

【预后】

下述情况预后较好：①肝癌小于5cm，能早期手术；②癌肿包膜完整，分化程度高，尚无癌栓形成；③机体免疫状态良好。如合并肝硬化或有肝外转移、发生肝癌破裂、消化道出血、ALT显著升高的患者预后差。

（厉有名）

笔记



第十七章 肝性脑病

肝性脑病(hepatic encephalopathy,HE)是由严重肝病或门-体分流引起的、以代谢紊乱为基础、中枢神经系统功能失调的综合征,临床表现轻者可仅有轻微的智力减退,严重者出现意识障碍、行为失常和昏迷。

【病因与发病机制】

大部分肝性脑病由肝硬化引起,其他病因包括重症肝炎、暴发性肝衰竭、原发性肝癌、严重胆道感染及妊娠期急性脂肪肝等。确定这些病因通常并不困难,但临床上常需在肝病基础上寻找诱发肝性脑病的因素。常见诱因有消化道出血、大量排钾利尿、放腹水、高蛋白饮食、催眠镇静药、麻醉药、便秘、尿毒症、外科手术及感染等。

关于肝性脑病的发病机制目前主要有如下假说。

(一) 氨中毒

氨代谢紊乱引起氨中毒是肝性脑病、特别是门-体分流性肝性脑病的重要发病机制。虽然肾脏和肌肉均可产氨,但消化道是氨产生的主要部位,当其被吸收后通过门静脉进入体循环。肠道氨来源于:①谷氨酰胺在肠上皮细胞代谢后产生(谷氨酰胺→NH_3+谷氨酸);②肠道细菌对含氮物质(摄入的蛋白质及分泌的尿素)的分解(尿素→NH_3+CO_2)。氨以非离子型氨(NH_3)和离子型氨(NH_4^+)两种形式存在,氨在肠道的吸收主要以 NH_3弥散入肠黏膜,当结肠内 pH>6 时,NH_4^+ 转为 NH_3,大量弥散入血;pH<6 时,则 NH_3从血液转至肠腔,随粪排泄。健康的肝脏可将门静脉输入的氨转变为尿素和谷氨酰胺,使之极少进入体循环。肝衰竭时,肝脏对氨的代谢能力明显减退;当有门-体分流存在时,肠道的氨不经肝脏代谢而直接进入体循环,血氨增高。前述的许多诱因均可致氨的生成和(或)吸收增加,改变脑组织对氨的敏感性。

游离的 NH_3有毒性,且能透过血脑屏障,其对脑功能有多方面影响:①干扰脑细胞三羧酸循环,使大脑细胞的能量供应不足。②增加了脑对中性氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸的摄取,它们对脑功能具有抑制作用。③脑星形胶质细胞含有谷氨酰胺合成酶,当脑内氨浓度升高,谷氨酰胺合成增加。谷氨酰胺是很强的细胞内渗透剂,其增加不仅导致星形胶质细胞、也使神经元细胞肿胀,是肝性脑病时脑水肿发生的重要原因。④氨还可直接干扰神经的电活动。

(二) 神经递质的变化

1. γ-氨基丁酸/苯二氮䓬(GABA/BZ)神经递质 大脑神经元表面 GABA 受体与 BZ 受体及巴比妥受体紧密相连,组成 GABA/BZ 复合体,共同调节氯离子通道。复合体中任何一个受体被激活均可促使氯离子内流而使神经传导被抑制。弥散入大脑的氨可上调脑星形胶质细胞 BZ 受体表达,引发肝性脑病。

2. 假性神经递质 正常时兴奋性和抑制性神经递质保持生理平衡。兴奋性神经递质有儿茶酚胺中的多巴胺和去甲肾上腺素、乙酰胆碱、谷氨酸及天冬氨酸等。食物中的芳香族氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸等经肠菌脱羧酶的作用分别转变为酪胺和苯乙胺。若肝对酪胺和苯乙胺的清除发生障碍,此两种胺可进入脑组织,在脑内经 β 羟化酶的作用分别形成 β 羟酪胺和苯乙醇胺。后两者的化学结构与正常的神经递质去甲肾上腺素相似,但不能传递神经冲动或作用很弱,因此称为假性神经递质。当假性神经递质被脑细胞摄取并取代了突触中的正常递质,则神经传导发生障碍。

3. 色氨酸 正常情况下色氨酸与白蛋白结合不易通过血脑屏障,肝病时白蛋白合成降低,加之血浆中其他物质对白蛋白的竞争性结合造成游离的色氨酸增多,游离的色氨酸可通过血脑

笔记

屏障，在大脑中代谢生成5-羟色胺(5-HT)及5-羟吲哚乙酸，两者都是抑制性神经递质，参与肝性脑病的发生，与早期睡眠方式及日夜节律改变有关。

(三) 锰离子

锰具有神经毒性，正常时由肝脏分泌入胆道，然后至肠道排出，肝病时锰不能正常排出并进入体循环，锰在脑部沉积除直接对脑组织损伤外，还影响5-HT、去甲肾上腺素和GABA等神经递质的功能，也造成星形细胞功能障碍，与氨有协同作用。

【病理】

急性肝衰竭所致肝性脑病的患者脑部常无明显的解剖异常，但约50%有脑水肿。肝硬化患者大脑及小脑灰质以及皮质下可出现Alzheimer Ⅱ型星形细胞，病程长者则大脑皮质变薄，神经元及神经纤维消失，皮质深部有片状坏死，甚至小脑和基底部也可累及。

肝性脑病根据病理生理的不同，分为3种类型：①A型多发生于急性肝衰竭2周内，亚急性肝衰竭时，肝性脑病出现于2～12周。②B型主要与门-体分流有关，肝组织可以正常。③C型发生于慢性肝病、肝硬化的基础上，常有肝功能不全及门静脉高压和(或)门-体分流，是肝性脑病中最为常见的类型。

【临床表现】

主要表现为高级神经中枢的功能紊乱(如性格改变、智力下降、行为失常、意识障碍等)以及运动和反射异常(如扑翼样震颤、肌阵挛、反射亢进和病理反射等)，其临床过程现分为5期：

0期(潜伏期)　又称轻微肝性脑病，无行为、性格的异常，无神经系统病理征，脑电图正常，只在心理测试或智力测试时有轻微异常。

1期(前驱期)　轻度性格改变和精神异常，如焦虑、欣快激动、淡漠、睡眠倒错、健忘等，可有扑翼样震颤，脑电图多数正常。此期临床表现不明显，易被忽略。

2期(昏迷前期)　嗜睡、行为异常(如衣冠不整或随地大小便)、言语不清、书写障碍及定向力障碍。有腱反射亢进、肌张力增高、踝阵挛及Babinski征阳性等神经体征，有扑翼样震颤，脑电图有特征性异常。

3期(昏睡期)　昏睡，但可唤醒，醒时尚能应答，常有神志不清或幻觉，各种神经体征持续或加重，有扑翼样震颤，肌张力高，腱反射亢进，锥体束征常阳性，脑电图有异常波形。

4期(昏迷期)　昏迷，不能唤醒。患者不能合作而无法引出扑翼样震颤。浅昏迷时，腱反射和肌张力仍亢进；深昏迷时，各种反射消失，肌张力降低。脑电图明显异常。

肝性脑病与其他代谢性脑病相比并无特征性。

【辅助检查】

(一) 血生化检查

1. 肝功能　详见本篇第一章。

2. 血氨　肝硬化及门-体分流后的肝性脑病患者多有血氨升高，急性肝性脑病患者血氨可以正常。

3. 血浆氨基酸　正常人血中支链氨基酸与芳香氨基酸的比值>3，门-体分流性脑病患者的这一比值<1。

(二) 电生理检查

1. 脑电图　在所有代谢性脑病时均可出现类似变化，对0期和1期肝性脑病的诊断价值较小。脑电图提示较明显的脑功能改变，故对肝性脑病预后判断有一定价值。

2. 诱发电位　是大脑皮质或皮质下层接受到由各种感觉器官受刺激的信息后所产生的电位，有别于脑电图所记录的大脑自发性电活动。可用于轻微肝性脑病的诊断和研究。

3. 临界视觉闪烁频率　视网膜胶质细胞病变可作为肝性脑病时大脑星形胶质细胞病变的标志，通过测定临界视觉闪烁频率可辅助诊断肝性脑病，用于检测轻微肝性脑病。

笔记

（三）心理智能测验

一般将木块图试验、数字连接试验及数字符号试验联合应用，筛选轻微肝性脑病。这些方法简便，无需特殊器材，但受年龄、教育程度的影响。老年人和教育层次比较低者在进行测试时较为迟钝，影响结果。

（四）影像学检查

急性肝性脑病患者进行头部CT或MRI检查时可发现脑水肿。慢性肝性脑病患者则可发现有不同程度的脑萎缩。此外，头颅CT及MRI检查的重要意义在于排除脑血管意外及颅内肿瘤等疾病。

磁共振波谱分析是一种可测定慢性肝病患者大脑枕部灰质和顶部皮质胆碱、谷氨酰胺、肌酸等含量变化的方法。肝性脑病、轻微肝性脑病甚至一般的肝硬化患者可有某种程度的改变。

【诊断和鉴别诊断】

肝性脑病的主要诊断依据为：①有严重肝病和（或）广泛门-体侧支循环形成的基础及肝性脑病的诱因；②出现精神紊乱、昏睡或昏迷，可引出扑翼样震颤；③肝功能生化指标明显异常及（或）血氨增高；④脑电图异常；⑤心理智能测验、诱发电位及临界视觉闪烁频率异常；⑥头部CT或MRI排除脑血管意外及颅内肿瘤等疾病。

少部分肝性脑病患者肝病病史不明确，以精神症状为突出表现，易被误诊。故对有精神症状患者，了解其肝病史及检测肝功能等应作为排除肝性脑病的常规。肝性脑病还应与可引起昏迷的其他疾病，如糖尿病、低血糖、尿毒症、脑血管意外、脑部感染和镇静药过量等相鉴别。

【治疗】

积极治疗原发肝病，去除引发肝性脑病的诱因、维护肝脏功能、促进氨代谢清除及调节神经递质是治疗肝性脑病的主要措施。

（一）及早识别及去除肝性脑病发作的诱因

1. 纠正电解质和酸碱平衡紊乱　低钾性碱中毒是肝硬化患者在进食量减少、利尿过度及大量排放腹水后常出现的内环境紊乱。因此，应重视患者的营养支持，利尿药的剂量不宜过大；大量排放腹水时应静脉输入足量的白蛋白以维持有效血容量和防止电解质紊乱。肝硬化腹水患者的入液量应约为尿量加1000ml，以免血液稀释、血钠过低而加重昏迷。

2. 止血和清除肠道积血　上消化道出血是肝性脑病的重要诱因之一。止血措施详见本篇第二十章。清除肠道积血可采取以下措施：乳果糖、乳梨醇或25%硫酸镁口服或鼻饲导泻，生理盐水或弱酸液（如稀醋酸溶液）清洁灌肠。

3. 预防和控制感染　详见本篇第十五章。

4. 慎用镇静药及损伤肝功能的药物　镇静、催眠、镇痛药及麻醉剂可诱发肝性脑病，在肝硬化特别是有严重肝功能减退时应尽量避免使用。当患者发生肝性脑病出现烦躁、抽搐时禁用鸦片类、巴比妥类、苯二氮䓬类镇静剂，可试用异丙嗪、氯苯那敏（扑尔敏）等抗组胺药。

5. 其他　保持大便通畅，可给予乳果糖，以保证每日排软便2～3次。注意防治便秘。门-体分流对蛋白不能耐受者应避免大量蛋白质饮食。警惕低血糖，血糖低于正常时予以纠正。

（二）营养支持治疗

营养支持的目的在于促进机体的合成代谢，抑制分解代谢，保持正氮平衡。急性起病数日内禁食蛋白质（1～2期肝性脑病可限制在20g/d以内），神志清楚后从蛋白质20g/d开始逐渐增加至1g/(kg·d)。慢性肝性脑病患者无禁食必要。植物蛋白较好，因其含支链氨基酸较多，且所含非吸收性纤维被肠菌酵解产酸有利氨的排出。同时应尽量保证热能供应和各种维生素的补充，酌情输注血浆或者白蛋白。

（三）减少肠内氮源性毒物的生成与吸收

1. 清洁肠道　特别适用于上消化道出血或便秘患者，方法如前述。

笔记

2. 乳果糖或乳梨醇 乳果糖是一种合成的双糖，口服后在小肠不被分解，到达结肠后可被乳酸杆菌、粪肠球菌等细菌分解为乳酸、乙酸而降低肠道的 pH 值。肠道酸化后对产尿素酶的细菌生长不利，但有利于不产尿素酶的乳酸杆菌生长，使肠道细菌产氨减少；此外，酸性的肠道环境可减少氨的吸收，并促进血液中的氨渗入肠道排出体外。乳果糖的疗效确切，可用于各期肝性脑病及轻微肝性脑病的治疗。亦可用乳果糖稀释至 33.3% 保留灌肠。乳梨醇是另一种合成的双糖，经结肠的细菌分解为乙酸、丙酸而酸化肠道。乳梨醇的疗效与乳果糖相似，但其甜度低，口感好，不良反应亦较少。乳果糖或者乳梨醇可显著改善患者肝性脑病症状，提高患者生活质量。

3. 口服抗生素 可抑制肠道产尿素酶的细菌，减少氨的生成。常用的抗生素有利福昔明、甲硝唑、新霉素等。利福昔明具有广谱、强效的抑制肠道细菌生长作用，口服不吸收，只在胃肠道局部起作用，剂量为 1.2g/d，分 3 次口服。

4. 益生菌制剂 含双歧杆菌、乳酸杆菌的微生态制剂可通过调节肠道菌群结构，抑制产氨、产尿素酶细菌的生长，对减少氨的生成有一定作用。

（四）促进体内氨的代谢

1. L-鸟氨酸-L-天冬氨酸 是一种鸟氨酸和天冬氨酸的混合制剂，其中鸟氨酸能增加氨基甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转移酶活性，其本身也可通过鸟氨酸循环合成尿素而降低血氨。天冬氨酸可促进谷氨酰胺合成酶活性，促进脑、肾利用和消耗氨以合成谷氨酸和谷氨酰胺而降低血氨，减轻脑水肿。

2. 鸟氨酸-α-酮戊二酸 其降氨机制同上，疗效稍差。

3. 其他 谷氨酸钠或钾、精氨酸等药物理论上具有降血氨作用，以往曾在临床上广泛应用，但至今尚无证据肯定其疗效。

（五）调节神经递质

1. GABA/BZ 复合受体拮抗剂 氟马西尼可以拮抗内源性苯二氮䓬所致的神经抑制。对部分Ⅲ～Ⅳ期患者具有促醒作用。静脉注射氟马西尼起效快，往往在数分钟之内，但维持时间很短，通常在 4 小时之内。其用量为 0.5～1mg 静脉注射，或 1mg/h 持续静脉滴注。

2. 减少或拮抗假性神经递质 支链氨基酸制剂是一种以亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等为主的复合氨基酸。其机制为竞争性抑制芳香族氨基酸进入大脑，减少假性神经递质的形成，其疗效尚有争议，但对于不能耐受蛋白质的营养不良者，补充支链氨基酸有助于改善其氮平衡。

（六）基础疾病的治疗

1. 改善肝功能 详见本篇第十五章。

2. 阻断肝外门-体分流 TIPS 术后引起的肝性脑病多是暂时的，随着术后肝功改善、尿量增加及肠道淤血减轻，肝性脑病多呈自限性，很少需要行减小分流道直径的介入术。对于肝硬化门静脉高压所致严重的侧支循环开放，可通过 TIPS 术联合曲张静脉的介入断流术，阻断异常的肝外门-体分流。

3. 人工肝 用分子吸附剂再循环系统可清除肝性脑病患者血液中部分有毒物质，对肝性脑病有暂时的、一定程度的疗效，适用于急性肝衰竭患者，为肝移植作准备。

4. 肝移植 由肝衰竭所致的严重和顽固性的肝性脑病是肝移植的适应证。

（七）患者教育

详见本篇第十五章。

【预后】

轻微型肝性脑病患者常无明显症状，经积极治疗多能好转。急性肝衰竭所致的肝性脑病往往诱因不明显，发病后很快昏迷甚至死亡。失代偿期肝硬化发生的肝性脑病多有明显诱因，如能去除诱因及恰当治疗，可能恢复。肝功能较好、分流手术后及诱因明确且容易消除者，通常预

笔记

后较好。肝硬化终末期肝性脑病,起病缓慢,反复发作,逐渐转入昏迷至死亡。

有腹水、黄疸、出血倾向的患者多数肝功能很差,其预后也差。暴发性肝衰竭所致的肝性脑病预后最差。肝移植的开展已大大改善难治性肝性脑病的预后。

【预防】

对肝病患者应进行患者教育(本篇第十五章)。医生在拟订治疗方案时应避免医源性的诱因。肝病进行性发展时,医生应有发现轻微肝性脑病的诊治意识。

(田德安)

笔记



第十八章　胰　腺　炎

第一节　急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎性损伤。临床以急性上腹痛及血淀粉酶或脂肪酶升高为特点。多数患者病情轻，预后好;少数患者可伴发多器官功能障碍及胰腺局部并发症,死亡率高。

【病因】

(一) 胆道疾病

胆石症及胆道感染等是急性胰腺炎的主要病因。由于70% ~80%的胰管与胆总管汇合成共同通道开口于十二指肠壶腹部(图4-1-9),一旦结石、蛔虫嵌顿在壶腹部,胆管内炎症或胆石移行时损伤Oddi括约肌等,将使胰管流出道不畅,胰管内高压。微小胆石容易导致急性胰腺炎,因其在胆道系统内的流动性,增加了临床诊断的困难。

(二) 酒精

酒精可促进胰液分泌,当胰管流出道不能充分引流大量胰液时,胰管内压升高,引发腺泡细胞损伤。此外,酒精在胰腺内氧化代谢时产生大量活性氧,也有助于激活炎症反应。引发急性胰腺炎的酒精量存在较大的个体差异。此外,应注意酒精常与胆道疾病共同导致急性胰腺炎。

(三) 胰管阻塞

胰管结石、蛔虫、狭窄、肿瘤(壶腹周围癌、胰腺癌)可引起胰管阻塞和胰管内压升高。胰腺分裂是一种胰腺导管的先天发育异常,即主、副胰管在发育过程中未能融合,大部分胰液经狭小的副乳头引流,容易发生引流不畅,导致胰管内高压。

(四) 十二指肠降段疾病

如球后穿透溃疡、邻近十二指肠乳头的憩室炎等可直接波及胰腺。

(五) 手术与创伤

腹腔手术、腹部钝挫伤等损伤胰腺组织、导致胰腺严重血液循环障碍,均可引起急性胰腺炎。内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)插管时导致的十二指肠乳头水肿或注射造影剂压力过高等也可引发本病。

(六) 代谢障碍

高甘油三酯血症(>11.3mmol/L)与急性胰腺炎有病因学关联,可能与脂球微栓影响微循环及胰酶分解甘油三酯致毒性脂肪酸损伤细胞有关。由于高甘油三酯血症也常出现于严重应激、炎症反应时,因此,在急性胰腺炎伴有高甘油三酯血症时,应注意其是因还是果。

甲状旁腺肿瘤、维生素D过多等所致的高钙血症可致胰管钙化、促进胰酶提前活化而促发本病。

(七) 药物

噻嗪类利尿剂、硫唑嘌呤、糖皮质激素、磺胺类等药物可促发急性胰腺炎,多发生在服药最初的2个月,与剂量无明确相关。

(八) 感染及全身炎症反应

可继发于急性流行性腮腺炎、甲型流感、肺炎衣原体感染、传染性单核细胞增多症、柯萨奇病毒感染等,常随感染痊愈而自行缓解。在全身炎症反应时,作为受损的靶器官之一,胰腺也可有急性炎性损伤。

笔记

(九) 其他

各种自身免疫性的血管炎、胰腺主要血管栓塞等血管病变可影响胰腺血供,由于胰腺血供受阻需超过50%才可能导致急性胰腺炎,因此这一病因在临床相对少见。遗传性急性胰腺炎罕见,是一种有80%外显率的常染色体显性遗传病,其发病被认为是阳离子胰蛋白酶原基因突变所致。少数病因不明者称为特发性急性胰腺炎。

进食荤食常是急性胰腺炎发病的诱因,应仔细寻找潜在的病因。近30年来,随着人民生活水平的改善,由单纯过度进食作为病因的急性胰腺炎已显著减少。

【发病机制】

各种致病因素导致胰管内高压,腺泡细胞内 Ca^{2+} 水平显著上升,溶酶体在腺泡细胞内提前激活酶原,大量活化的胰酶消化胰腺自身:①损伤腺泡细胞,激活炎症反应的枢纽分子NF-κB,它的下游系列炎症介质如肿瘤坏死因子α、白介素-1、花生四烯酸代谢产物(前列腺素、血小板活化因子)、活性氧等均可增加血管通透性,导致大量炎性渗出。②胰腺微循环障碍使胰腺出血、坏死。炎症过程中参与的众多因素可以正反馈方式相互作用,使炎症逐级放大,当超过机体的抗炎能力时,炎症向全身扩展,出现多器官炎性损伤及功能障碍。

【病理】

(一) 急性胰腺炎

可分为急性水肿型及急性出血坏死型胰腺炎两型。急性水肿型可发展为急性出血坏死型,但部分出血坏死型在起病初期即发生出血及坏死。

1. 急性水肿型 较多见,病变可累及部分或整个胰腺,以尾部为多见。胰腺肿大、充血、水肿和炎症细胞浸润,可有轻微的局部坏死。

2. 急性出血坏死型 相对较少,胰腺内有灰白色或黄色斑块的脂肪组织坏死,出血严重者,胰腺呈棕黑色并伴有新鲜出血,坏死灶外周有炎症细胞浸润。常见静脉炎和血栓。此外尚可有胰腺脓肿、假性囊肿等。

(二) 重症急性胰腺炎

由于炎症波及全身,可有其他脏器如小肠、肺、肝、肾等脏器的炎症病理改变;由于胰腺大量炎性渗出,常有胸、腹水等。

【临床表现】

(一) 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis,MAP)

急性腹痛,常较剧烈,多位于中左上腹、甚至全腹,部分患者腹痛向背部放射。患者病初可伴有恶心、呕吐,轻度发热。常见体征:中上腹压痛,肠鸣音减少,轻度脱水貌。

(二) 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)

在上述症状基础上,腹痛持续不缓、腹胀逐渐加重,可陆续出现表4-18-1列出的部分症状、体征及胰腺局部并发症。器官功能障碍可在起病的早期出现,常用急性生理慢性健康-Ⅱ评分(acute physiological and chronic health evaluation Ⅱ,APACHE Ⅱ)来描述其发展过程中病情严重程度。

(三) 中度重症急性胰腺炎(moderately SAP,MSAP)

临床表现介于MAP与SAP之间,在常规治疗基础上,器官衰竭多在48小时内恢复,恢复期出现胰瘘或胰周脓肿等局部并发症。

(四) 胰腺局部并发症

1. 胰瘘 急性胰腺炎致胰管破裂,胰液从胰管漏出>7天,即为胰瘘。胰内瘘包括胰腺假性囊肿、胰性胸腹水及胰管与其他脏器间的瘘。胰液经腹腔引流管或切口流出体表,为胰外瘘。

胰腺假性囊肿多在SAP病程4周左右出现,初期为液体积聚,无明显囊壁,此后由肉芽或纤维组织构成的囊壁缺乏上皮(与真性囊肿的区别所在),囊内无菌生长,含有胰酶。假性囊肿形态多样、大小不一,容积可波动于10~5000ml;囊肿可以延伸至横结肠系膜,肾前、肾后间隙以及后腹膜;囊肿大时,可有明显腹胀、肠道梗阻等症状,一般假性囊肿<5cm时,6周内约50%可自行吸收。

2. 胰腺脓肿 胰腺内、胰周积液或胰腺假性囊肿感染,发展为脓肿。患者常有发热、腹痛、

笔记

消瘦及营养不良症状。

表 4-18-1　重症急性胰腺炎的症状、体征及相应的病理生理改变

症状及体征	病理生理改变
低血压、休克	大量炎性渗出、严重炎症反应及感染
全腹膨隆、张力较高，广泛压痛及反跳痛，移动性浊音阳性，肠鸣音少而弱，甚至消失；少数患者可有 Grey-Turner 征，Cullen 征	肠麻痹、腹膜炎、腹腔间隔室综合征、胰腺出血坏死
呼吸困难	肺间质水肿、成人呼吸窘迫综合征、胸水、严重肠麻痹及腹膜炎
少尿、无尿	休克、肾功能不全
黄疸加深	胆总管下端梗阻、肝损伤
上消化道出血	应激性溃疡
意识障碍，精神失常	胰性脑病
体温持续升高或不降	严重炎症反应及感染
猝死	严重心律失常

3. 左侧门静脉高压　胰腺假性囊肿压迫和炎症，导致脾静脉血栓形成，继而脾大、胃底静脉曲张，破裂后可发生致命性大出血。

【辅助检查】

（一）诊断急性胰腺炎的重要标志物

1. 淀粉酶　急性胰腺炎时，血清淀粉酶于起病后 2～12 小时开始升高，48 小时开始下降，持续 3～5 天。由于唾液腺也可产生淀粉酶，当患者无急腹症而有血淀粉酶升高时，应考虑其来源于唾液腺。胰源性胸、腹水和胰腺假性囊肿中的淀粉酶常明显升高。

2. 脂肪酶　血清脂肪酶于起病后 24～72 小时开始升高，持续 7～10 天，其敏感性和特异性均略优于血淀粉酶。

胆石症、胆囊炎、消化性溃疡等急腹症时，上述两种胰酶的血清水平也可升高，但通常低于正常值的 2 倍，故两种胰酶超过正常值 3 倍才可诊断急性胰腺炎。此外，血清淀粉酶、脂肪酶的高低与病情程度无确切关联，部分患者的两种胰酶可不升高。

（二）反映 SAP 病理生理变化的实验室检测指标（表 4-18-2）

表 4-18-2　反映 SAP 病理生理变化的实验室检测指标

检测指标	病理生理变化
白细胞↑	炎症或感染
C 反应蛋白>150mg/L	炎症
血糖（无糖尿病史）>11.2mmol/L	胰岛素释放减少、胰高血糖素释放增加、胰腺坏死
TB、AST、ALT↑	胆道梗阻、肝损伤
白蛋白↓	大量炎性渗出、肝损伤
BUN、肌酐↑	休克、肾功能不全
血氧分压↓	成人呼吸窘迫综合征
血钙<2mmol/L	Ca^{2+}内流入腺泡细胞，胰腺坏死
血甘油三酯↑	既是急性胰腺炎的病因，也可能是其后果
血钠、钾、pH 异常	肾功能受损、内环境紊乱

笔记

（三）了解胰腺等脏器形态改变

1. 腹部超声 是急性胰腺炎的常规初筛影像学检查，因常受胃肠道积气的干扰，对胰腺形态观察常不满意。但可探测胆囊及胆管情况，是胰腺炎胆源性病因的初筛方法。当胰腺发生假性囊肿时，常用腹部超声诊断、随访及协助穿刺定位。

2. 腹部 CT 平扫有助于确定有无胰腺炎，胰周炎性改变及胸、腹腔积液；增强 CT 有助于确定胰腺坏死程度，一般应在起病一周左右进行（表 4-18-3）。

表 4-18-3 急性胰腺炎 CT 评分

积分	胰腺炎症反应	胰腺坏死	胰腺外并发症
0	胰腺形态正常	无坏死	
2	胰腺+胰周炎性改变	坏死<30%	胸、腹腔积液，脾、门静脉血栓，胃流出道梗阻等
4	单发或多个积液区或胰周脂肪坏死	坏死>30%	
评分≥4 分为 MSAP 或 SAP			

【诊断】

作为急腹症之一，应在患者就诊后 48 小时内明确诊断，包括内容如下。

（一）确定急性胰腺炎

一般应具备下列 3 条中任意 2 条：①急性、持续中上腹痛；②血淀粉酶或脂肪酶>正常值上限 3 倍；③急性胰腺炎的典型影像学改变。

（二）确定 MAP、MSAP 及 SAP（表 4-18-4）

表 4-18-4 急性胰腺炎分级诊断

	MAP	MSAP	SAP
脏器衰竭	无	<48 小时内恢复	>48 小时
APACHE Ⅱ	<8	>8	>8
CT 评分	<4	>4	>4
局部并发症	无	有	有
死亡率（%）	0	1.9	36～50
ICU 监护需要率（%）	0	21	81
器官支持需要率（%）	0	35	89

（三）寻找病因

住院期间应努力使大部分患者的病因得以明确，尽早解除病因有助于缩短病程、预防 SAP 及避免日后复发。胆道疾病仍是急性胰腺炎的首要病因，可循表 4-18-5 归纳的步骤搜寻。应注意多个病因共同作用的可能。CT 主要用于急性胰腺炎病情程度的评估，在胰胆管病因搜寻方面不及 MRCP 敏感、准确，故不适宜用于急性胰腺炎病因诊断。

表 4-18-5 急性胆源性胰腺炎病因诊断步骤

Ⅰ	病史	酒精摄入史，病前进食情况，药物服用史族史，既往病史	当血甘油三酯<11.29mmol/L，血钙不高，酒精、饮食、药物史、胆胰超声无阳性发现时
	初筛检查	腹部超声、肝功能、血甘油三酯、血钙	
Ⅱ	MRCP	无阳性发现，临床高度怀疑胆源性病因	
Ⅲ	ERCP/EUS	胆源性病因多可明确	

笔记

【鉴别诊断】

急性胰腺炎常需与:①胆石症;②消化性溃疡;③心肌梗死;④急性肠梗阻等鉴别。详见本系列教材相应章节。

【治疗】

急性胰腺炎治疗的两大任务:①寻找并去除病因;②控制炎症。

急性胰腺炎,即使是 SAP,应尽可能采用内科及内镜治疗。临床实践表明,重症急性胰腺炎时经历大的手术创伤将加重全身炎症反应,增加死亡率。如诊断为胆源性急性胰腺炎,宜尽可能在本次住院期间完成内镜治疗或在康复后择期行胆囊切除术,避免今后复发。胰腺局部并发症可通过内镜或外科手术治疗。

(一)监护

从炎症反应到器官功能障碍至器官衰竭,可经历时间不等的发展过程,病情变化较多,应予细致的监护,根据症状、体征(表 4-18-1)、实验室检测(表 4-18-2)、影像学变化(表 4-18-3)及时了解病情发展。高龄、肥胖(BMI>25)、妊娠等患者是 SAP 的高危人群,采用 APACHE Ⅱ评分有助于动态评估病情程度。

(二)器官支持

1. 液体复苏 旨在迅速纠正组织缺氧,也是维持血容量及水、电解质平衡的重要措施。病情发展快的患者与胰周大量渗出有关,因此,如心功能容许,在最初的 48 小时静脉补液量及速度约 200～250ml/h,或使尿量维持在>0.5ml/(kg·h)。补液不充分是 SAP 常见的原因之一。中心静脉压对指导补液量及速度有一定帮助,但急性胰腺炎时,因腹胀、麻痹性肠梗阻使腹腔压力异常升高而影响中心静脉压的准确性,应予注意。此外,还应根据病情补充白蛋白、血浆或血浆代用品,维持血浆胶体渗透压。组织中乳酸堆积,代谢性酸中毒较常见,应积极补充碳酸氢钠。

2. 呼吸功能支持 轻症患者可予鼻导管、面罩给氧,力争使动脉氧饱和度>95%。当出现急性肺损伤、呼吸窘迫时,应给予正压机械通气,并根据尿量、血压、动脉血 pH 等参数调整补液量,总液量宜<2000ml,且适当使用利尿剂。

3. 肠功能维护 导泻及口服抗生素有助于减轻肠腔内细菌、毒素在肠屏障功能受损时的细菌移位及减轻肠道炎症反应。胃肠减压有助于减轻腹胀,当患者没有胃内容物潴留时,可停止胃肠减压。早期营养支持有助于肠黏膜屏障的修复。

4. 连续性血液净化 当患者出现急性肾功能不全时,连续性血液净化通过选择或非选择性吸附剂的作用,清除体内有害的代谢产物或外源性毒物,达到净化血液目的。SAP 早期使用,有助于清除部分炎症介质,有利于患者肺、肾、脑等重要器官功能改善和恢复,避免疾病进一步恶化。

(三)减少胰液分泌

1. 禁食 食物是胰液分泌的天然刺激物,起病后短期禁食,降低胰液分泌,减轻自身消化。

2. 抑制胃酸 胃液也可促进胰液分泌,适当抑制胃酸可减少胰液量,缓解胰管内高压。

3. 生长抑素及其类似物 天然生长抑素由胃肠黏膜 D 细胞合成,它可抑制胰泌素和缩胆囊素刺激的胰液基础分泌。急性胰腺炎时,循环中生长抑素水平显著降低,可予外源性补充生长抑素 250～500μg/h,或生长抑素类似物奥曲肽 25～50μg/h,持续静脉滴注。

(四)镇痛

多数患者在静脉滴注生长抑素或奥曲肽后,腹痛可得到明显缓解。对严重腹痛者,可肌肉注射哌替啶止痛,每次 50～100mg。由于吗啡可增加 Oddi 括约肌压力,胆碱能受体拮抗剂如阿托品可诱发或加重肠麻痹,故均不宜使用。

笔记

（五）急诊内镜或外科手术治疗去除病因

对胆总管结石性梗阻、急性化脓性胆管炎、胆源性败血症等胆源性急性胰腺炎应尽早行治疗性 ERCP(图 4-1-9)。内镜下 Oddi 括约肌切开术、取石术、放置鼻胆管引流等既有助于降低胰管内高压,又可迅速控制感染。这种微创对因治疗的疗效肯定,创伤小,可迅速缓解症状,改善预后,缩短病程,节省治疗费用,避免急性胰腺炎复发。大部分患者可通过内镜治疗获得成功,少数患者或不具备内镜治疗条件的医院则需外科手术解除梗阻。

适宜于急诊内镜治疗的其他病因包括:Oddi 括约肌功能障碍、胆道蛔虫、肝吸虫等。由于泥沙样微胆石、Oddi 括约肌功能障碍难以通过影像学获得明确诊断,需要动态观察病情,细致搜集证据。ERCP 具有诊断兼治疗的作用。

（六）预防和抗感染

急性胰腺炎本是化学性炎症,但在病程中极易感染,是病情向重症发展、甚至死亡的重要原因之一。其感染源多来自肠道。预防胰腺感染可采取:①导泻清洁肠道,可减少肠腔内细菌过生长,促进肠蠕动,有助于维护肠黏膜屏障。可给予 33% 硫酸镁每次 30~50ml/次或芒硝。在此基础上,口服抗生素可进一步清除肠腔内及已进入门静脉系统的致病菌。②尽早恢复肠内营养,有助于受损的肠黏膜修复,减少细菌移位。

胰腺感染后,应选择针对革兰阴性菌和厌氧菌的、能透过血胰屏障的抗生素,如喹诺酮类或头孢类联合抗厌氧菌的甲硝唑。严重败血症或上述抗生素无效时应使用亚胺培南等。此外,如疑有真菌感染,可经验性应用抗真菌药。

（七）营养支持

对于 MAP 患者,在短期禁食期间可通过静脉补液提供能量即可。SAP 时,在肠蠕动尚未恢复前,应先予肠外营养。每日补充能量约 32kcal/(kg·d),肥胖和女性减 10%。热氮比以 100kcal:1g 或氨基酸 1.2g/(kg·d)为宜。根据血电解质水平补充钾、钠、氯、钙、镁、磷,注意补充水溶性和脂溶性维生素,采用全营养混合液方式输入。

当病情缓解时,应尽早过渡到肠内营养。恢复饮食应从少量、无脂、低蛋白饮食开始,逐渐增加食量和蛋白质,直至恢复正常饮食。

（八）择期内镜、腹腔镜或手术去除病因

胆总管结石、胰腺分裂、胰管先天性狭窄、胆囊结石、慢性胰腺炎、壶腹周围癌,胰腺癌等多在急性胰腺炎恢复后择期手术,尽可能选用微创方式。

（九）胰腺局部并发症

1. 胰腺和胰周坏死组织继发感染 通常发生在急性胰腺炎发作 2 周后,少部分患者可在发病后 1 周即出现明显的感染表现。继发感染的临床表现有:①体温>38.5℃,白细胞>1.6×10^9/L。②腹膜炎体征明显,腹膜刺激征范围超过腹部两个象限;若腹膜后间隙有感染,可表现为腰部明显压痛,甚至可出现腰部丰满、皮肤发红或凹陷性水肿。③高度怀疑胰腺感染而证据不足时,可在 CT 引导下行胰腺或胰周穿刺,抽取物涂片查细菌或培养,若为阳性则有诊断价值。

在充分抗生素治疗后,若脓肿不能吸收,可行腹腔引流或灌洗,如果仍不能控制感染,应施行坏死组织清除和引流手术。

2. 腹腔间隔室综合征 即急性胰腺炎导致腹部严重膨隆,腹壁高度紧张,伴有心、肺、肾功能不全。多数患者可通过对因、抗炎、器官支持等治疗逐渐缓解,少数患者需要开腹减压手术。

3. 胰腺假性囊肿 <4cm 的囊肿几乎均可自行吸收。>6cm 者或多发囊肿则自行吸收的机会较小,在观察 6~8 周后,若无缩小和吸收的趋势,需要引流。其方式包括:经皮穿刺引流、内镜引流、外科引流。

笔记

（十）患者教育

1. 在急性胰腺炎早期，应与患者共同分析其存在SAP的高危因素，告知该病可能的不良预后；

2. 积极寻找及治疗急性胰腺炎病因的重要性，在病史采集、诊疗等方面取得患者配合；

3. 治疗性ERCP在急性胰腺炎诊疗中的作用；

4. 呼吸机或连续性血液净化的作用；

5. 肠内营养的重要性及实施要点；

6. 对有局部并发症者，请患者定期随访。

【预后】

轻症患者常在1周左右康复，不留后遗症。重症患者死亡率约15%，经积极抢救幸免于死的患者容易发生胰腺假性囊肿、脓肿和脾静脉栓塞等并发症，遗留不同程度的胰腺功能不全。未去除病因的部分患者可经常复发急性胰腺炎，反复炎症及纤维化可演变为慢性胰腺炎。

【预防】

积极治疗胆、胰疾病，适度饮酒及进食，部分患者需严格戒酒。

第二节　慢性胰腺炎

慢性胰腺炎（chronic pancreatitis，CP）是指由于各种原因导致的胰腺局部、节段性或弥漫性的慢性进展性炎症，导致胰腺组织和（或）胰腺功能的不可逆损害。临床上表现为反复发作性或持续性腹痛、腹泻或脂肪泻、消瘦、黄疸、腹部包块和糖尿病。

该病在世界分布无规律。我国1994～2004年间多中心临床调查估计，慢性胰腺炎的患病率约为13/10万，发病率虽低于西方国家，但呈逐年上升趋势；男女比例1.86∶1，平均年龄48.9±14.8岁；经济较发达地区患者数量较多，经济欠发达地区相对较低。

【病因和发病机制】

慢性胰腺炎的发病通常需要一个急性胰腺炎的前哨事件来启动炎症过程，此后，多种病因或危险因素维持炎症反应，导致进行性的纤维化。一些遗传变异（表4-18-6）可不需要急性胰腺炎的启动，并可促进特发性和酒精性慢性胰腺炎的发生。慢性胰腺炎的多数致病因素（表4-18-6）既可独立致病，又可共同作用，推动其发生和发展。常见病因如下。

（一）饮酒

在其他致病因素存在的条件下，酒精及其代谢产物的细胞毒性作用可导致胰腺慢性进行性损伤和纤维化，胰液黏稠及蛋白沉淀可使胰管引流不畅和结石形成。在饮酒人群中，仅10%的饮酒者发生慢性胰腺炎，研究表明，单纯长期饮酒，主要导致胰腺腺泡细胞的脂肪样变性及胰腺外分泌功能降低。

（二）胆道系统疾病

胆道系统疾病仍然是我国慢性胰腺炎的常见原因之一，各种胆系疾病及胰液流出受阻，引起复发性胰腺炎，在此基础上逐渐发展为慢性胰腺炎。

（三）自身免疫性胰腺炎

所有自身免疫病的病理机制均可成为自身免疫性胰腺炎的病因，如干燥综合征、硬化性胆管炎等自身免疫性疾病合并胰腺炎。

（四）急性复发性胰腺炎

小部分频繁发生的酒精性急性胰腺炎可以逐渐转变为慢性胰腺炎，多数遗传性胰腺炎患者

笔记

由急性胰腺炎的复发而致。很多慢性胰腺炎的初期阶段呈急性复发胰腺炎，实际上是多年进展性无痛性的胰腺功能缺失和钙化。

表 4-18-6 慢性胰腺炎相关的病因和疾病

代谢	酒精、高血钙、高血脂
胆系疾病	胆囊结石、胆囊炎、胆管结石、胆管狭窄等
炎症与损伤	急性胰腺炎、胰腺创伤
免疫	热带性胰腺炎，系统性红斑狼疮、干燥综合征、原发性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化
遗传因素	阳离子糜蛋白酶原基因的突变、囊性纤维化跨膜调节因子基因的突变

【病理】

慢性胰腺炎的病变程度轻重不一。炎症可局限于胰腺小叶，也可累及整个胰腺。基本病变是胰腺腺泡萎缩，弥漫性纤维化或钙化；胰管有多发性狭窄和囊状扩张，管内有结石、钙化和蛋白栓子。胰管阻塞区可见局灶性水肿、炎症和坏死，也可合并假性囊肿。上述改变具有进行性和不可逆性的特点。后期胰腺变硬，表面苍白呈不规则结节状，胰腺萎缩和体积缩小。自身免疫性胰腺炎组织学表现为非钙化性胰腺腺管的破坏和腺泡组织的萎缩，组织病理学显示有淋巴细胞、浆细胞的浸润，同时可见纤维化。

【临床表现】

（一）症状

1. **腹痛** 常呈反复发作的上腹痛，初为间歇性，以后可转为持续性上腹痛，平卧位时加重，前倾坐位、弯腰、侧卧蜷曲时疼痛可减轻。有时腹痛部位不固定，累及全腹，亦可放射至背部或前胸。腹痛程度轻重不一，严重者需用麻醉剂才能缓解疼痛。腹痛常因饮酒、饱食或高脂食物诱发，急性发作时常伴有血淀粉酶及脂肪酶升高。腹痛的发病机制可能主要与胰管梗阻与狭窄等原因所致的胰管高压有关，其次是胰管本身的炎症、胰腺缺血、假性囊肿以及合并的神经炎等。

2. **胰腺外分泌功能不全的表现** 慢性胰腺炎后期，由于胰腺外分泌功能障碍可引起食欲减退、食后上腹饱胀，消瘦，营养不良，水肿，及维生素 A、D、E、K 缺乏等症状。部分患者由于胰腺外分泌功能明显不足而出现腹泻，大便每日 3～4 次，色淡、量多、有气泡、恶臭，大便内脂肪量增多并有不消化的肌肉纤维。

3. **胰腺内分泌功能不全的表现** 由于慢性胰腺炎引起胰腺 β 细胞破坏，半数患者可发生糖尿病。

（二）体征

腹部压痛与腹痛不相称，多数患者仅有腹部轻压痛。当并发胰腺假性囊肿时，腹部可扪及表面光滑的包块。当胰头肿大、胰管结石及胰腺囊肿压迫胆总管时，可出现黄疸。

【诊断】

诊断思路在于首先确定有无慢性胰腺炎，然后寻找其病因。

对有反复发作的急性胰腺炎、胆道疾病及糖尿病患者，出现发作性或持续性上腹痛、慢性腹泻、消瘦者应疑诊慢性胰腺炎，如具有下列之一者即可建立诊断：①有慢性胰腺炎影像学证据；②胰腺外分泌功能明显降低的临床表现；③组织病理学有慢性胰腺炎改变。

（一）影像学检查

1. X 线腹部平片部分患者可见胰腺区域的钙化灶、结石影。

2. 腹部超声和超声内镜（EUS）主要表现为胰实质回声增强、主胰管狭窄或不规则扩张及分支胰管扩张、胰管结石、假性囊肿等。腹部超声具有无创和经济实惠的优点，可同时显示胰腺周

笔记

围的组织器官。超声内镜可避免体表超声诊断胰腺疾病的不足,探头更接近胰腺组织,对慢性胰腺炎和胰腺癌均可提供较为准确的信息。

3. 腹部CT及MRI CT可显示胰腺增大或缩小、轮廓不规则、胰腺钙化、胰管不规则扩张或胰腺假性囊肿等改变。MRI对慢性胰腺炎的诊断价值与CT相似,但对胰腺钙化的显示不如CT清楚。

4. ERCP及MRCP ERCP是慢性胰腺炎形态学诊断和分期的重要依据。胰管侧支扩张是该疾病最早期的特征。其他表现有主胰管和侧支胰管的多灶性扩张、狭窄和形态不规则、结石造成的充盈缺损及黏液栓等。MRCP可显示胰管扩张的程度和结石位置,并能明确部分CP的病因。近年来已逐渐取代诊断性ERCP在慢性胰腺炎中的作用。

(二) 胰腺内、外分泌功能测定

血糖测定、糖耐量试验及血胰岛素水平可反映胰腺内分泌功能。准确的、临床实用的胰腺外分泌功能检测方法有待建立。

(三) 免疫学检测

自身免疫性胰腺炎患者血IgG4常升高,抗核抗体及类风湿因子可阳性。

【鉴别诊断】

慢性胰腺炎与胰腺癌鉴别尤为重要,且有一定难度,需要内镜超声引导下行细针穿刺活组织检查,甚至开腹手术探查。

【治疗】

慢性胰腺炎治疗所追求的目标是:消除病因,控制症状,改善胰腺功能,治疗并发症和提高生活质量等。

(一) 腹痛的治疗

腹痛是慢性胰腺炎最常见的症状,也是患者就诊的主要原因。治疗方法包括:药物治疗、内镜治疗和手术治疗。

1. 药物治疗 口服胰酶制剂、皮下注射奥曲肽及非阿片类止痛药可缓解部分腹痛。顽固性、非梗阻性疼痛可行CT、EUS引导下腹腔神经阻滞术。

2. 内镜治疗 严重的梗阻性疼痛以往主要依赖外科手术,自20世纪80年代以来,内镜治疗取得了长足的进展。ERCP下行胰管括约肌切开、胰管取石术及胰管支架置入术使许多患者避免或延缓了手术干预,已成为一线治疗方法。

3. 手术治疗 当内镜治疗失败或疼痛复发时可考虑手术治疗。

(二) 胰腺外分泌功能不全的治疗

采用高活性、肠溶性胰酶替代治疗并辅助饮食疗法,胰酶应餐中服用,同时应用PPI或H_2受体拮抗剂抑制胃酸分泌,可减少胃酸对胰酶的破坏,提高药物疗效。胰酶剂量可根据患者腹泻、腹胀的程度进行调节。

(三) 胰腺内分泌功能不全的治疗

如患者合并糖尿病,可给予胰岛素治疗。

(四) 自身免疫性胰腺炎的治疗

糖皮质激素是治疗自身免疫性胰腺炎的有效方法,大多数患者接受治疗后病情可以控制。常用药物为泼尼松口服,初始剂量为30~40mg/d,症状缓解后可逐渐减量至5mg/d。需要注意的是,尽管激素治疗有效,但不能完全逆转胰腺的形态学改变。

(五) 外科治疗

慢性胰腺炎的手术指征:①内科或内镜处理不能缓解的疼痛;②胰管结石、胰管狭窄伴胰管梗阻;③发生胆道梗阻、十二指肠梗阻、门静脉高压和胰性腹水或囊肿等并发症;④不能排除癌

笔记

变者。

（六）患者教育

慢性胰腺炎患者须禁酒，戒烟，避免过量高脂、高蛋白饮食。长期脂肪泻患者应注意补充脂溶性维生素及维生素 B_{12}、叶酸，适当补充各种微量元素。

【预后】

积极治疗可缓解症状，但不易根治。晚期患者多死于并发症。

（唐承薇）

笔记

第十九章 胰 腺 癌

胰腺癌(carcinoma of pancreas)指胰外分泌腺的恶性肿瘤,表现为腹痛、食欲不振、消瘦和黄疸,恶性程度高,预后差。

【临床流行病学】

近年来,胰腺癌发病率明显上升,发病年龄以45~65岁多见,男女之比为1.58:1。

【病因和发病机制】

病因与发病机制至今未明。高危因素及人群包括:①长期大量吸烟、饮酒、饮咖啡者;②长期接触某些化学物质如F-萘酸胺、联苯胺、烃化物等;③糖尿病患者;④慢性胰腺炎患者;⑤男性,绝经期后的女性。

分子生物学研究提示,癌基因激活与抑癌基因失活以及DNA修复基因异常在胰腺癌的发生中起着重要作用,如90%的胰腺癌可有K-*ras*基因第12号密码子的点突变。

【病理】

胰腺癌可发生于胰腺任何部位,胰头癌约占60%,胰体尾癌约占20%,弥漫性的约占10%,还有少数部位不明。

胰腺癌大多为导管细胞癌,占胰腺癌的90%以上,为白色多纤维、易产生粘连的硬癌;少数为腺泡细胞癌,质地较软,易出血坏死,又称髓样癌。其他如黏液性囊腺癌、胰岛细胞癌等则少见。

胰腺癌发展较快,且胰腺血管、淋巴管丰富,腺泡又无包膜,易发生早期转移;转移的方式有直接蔓延、淋巴转移、血行转移和沿神经鞘转移四种。因此确诊时大多已有转移。胰体尾癌较胰头癌转移更广泛。癌可直接蔓延至胆总管末端、胃、十二指肠、左肾、脾及邻近大血管;经淋巴管转移至邻近器官、肠系膜及主动脉周围等处的淋巴结;经血液循环转移至肝、肺、骨、脑和肾上腺等器官;也常沿神经鞘浸润或压迫腹腔神经丛,引起顽固剧烈的腹痛和腰背痛。

【临床表现】

取决于癌的部位、胆管或胰管梗阻情况、胰腺破坏程度及转移等情况。起病隐匿,早期无特殊症状,出现明显症状时,病程多已进入晚期。整个病程短、病情发展快、迅速恶化、死亡。

（一）症状

1. 腹痛 腹痛常为首发症状,早期腹痛较轻或部位不清,以后逐渐加重且腹痛部位相对固定。典型腹痛为:持续、进行性加剧的中上腹痛或持续腰背部剧痛,可有阵发性绞痛;餐后加剧;仰卧与脊柱伸展时加剧,俯卧、蹲位、弯腰坐位或蜷膝侧卧位可使腹痛减轻;用解痉止痛药难以奏效,常需用麻醉药,甚至成瘾。

2. 体重减轻 90%的患者有明显的体重减轻,其中部分患者可不伴腹痛和黄疸。晚期常呈恶病质状态。消瘦原因包括癌的消耗、食欲不振、焦虑、失眠、消化和吸收功能障碍等。

3. 黄疸 是胰头癌的突出症状,病程中约90%出现黄疸。大多数病例的黄疸因胰头癌压迫或浸润胆总管引起,持续进行性加深,伴皮肤瘙痒,尿色如浓茶,粪便呈陶土色。

4. 其他症状 常见食欲不振和消化不良,与胆总管下端和胰腺导管被肿瘤阻塞,胆汁和胰液不能进入十二指肠有关。常有恶心、呕吐与腹胀。因胰腺外分泌功能不全,可致腹泻,脂肪泻多是晚期表现。少数胰腺癌患者可因病变侵及胃、十二指肠壁而发生上消化道出血。多数患者有持续或间歇性低热。精神忧郁、焦虑、个性改变等精神症状可能与腹痛、失眠有关。可出现胰源性糖尿病或原有糖尿病加重。有时出现血栓性静脉炎的表现。

笔记

（二）体征

可见消瘦、上腹压痛和黄疸。出现黄疸时，常因胆汁淤积而有肝大，其质硬、表面光滑。可扪及囊状、无压痛、表面光滑并可推移的肿大胆囊，称 Courvoisier 征，是诊断胰腺癌的重要体征。胰腺肿块多见于上腹部，呈结节状或硬块，肿块可以是肿瘤本身，也可是腹腔内转移的淋巴结。胰腺癌的肿块一般较深，不活动，而肠系膜或大网膜的转移癌则有一定活动性。部分胰体尾癌压迫脾动脉或主动脉时，可在左上腹或脐周听到血管杂音。晚期患者可有腹水，多因腹膜转移所致。少数患者可有锁骨上淋巴结肿大，或直肠指检触及盆腔转移癌。

【实验室和其他检查】

（一）影像学

1. CT 可显示>2cm 的肿瘤，可见胰腺形态变异、局限性肿大、胰周脂肪消失、胰管扩张或狭窄、大血管受压、淋巴结或肝转移等，诊断准确率可达 80% 以上。

2. 超声 可发现晚期胰腺癌，胰腺局限性增大，边缘回声不整齐，呈火焰状，回声不均，声影衰减明显，胰管不规则狭窄、扩张或中断，胆囊肿大，可见肿瘤压迫周围大血管的现象。

3. 超声内镜检查 超声胃镜在胃内检查，可见胃后壁外有局限性低回声区，凹凸不规整的边缘，内部回声不均匀；超声腹腔镜的探头可置于肝左叶与胃小弯处或直接通过小网膜置于胰腺表面探查。结合腹腔镜在网膜腔内直接观察胰腺或胰腺的间接征象，并行穿刺活检，胰腺癌检出率接近 100% 。

4. ERCP 除能直接观察十二指肠壁和壶腹部有无癌肿浸润情况外，可显示胰胆管受压以及主胰管充盈缺损和移位，诊断正确率可达90% 。直接收集胰液做细胞学检查及壶腹部活检做病理检查，可提高诊断率。必要时可同时放置胆道内支架，引流以减轻黄疸，为手术做准备。

5. MRCP 是无创性、无需造影剂即可显示胰胆管系统的检查手段，显示主胰管与胆总管病变的效果基本与 ERCP 相同。但缺点是无法了解壶腹等病变，亦不能进行微创治疗。

6. X 线钡餐造影 可间接反映癌的位置、大小及胃肠受压情况。胰头癌时，十二指肠曲扩大或十二指肠降段内侧呈反“3”形等征象。

7. 选择性动脉造影 经腹腔动脉做肠系膜上动脉、肝动脉、脾动脉选择性动脉造影，对显示胰体尾癌可能比超声和 CT 更有效。其显示胰腺肿块和血管推压移位征象，对于小胰癌（<2cm）诊断准确性可达 88% 。有助于判断病变范围和手术切除的可能性。

（二）组织病理学和细胞学检查

在超声内镜、经腹壁超声或 CT 定位和引导下，或在剖腹探查中用细针穿刺做多处细胞学或活体组织检查，确诊率高。

（三）血液、尿、粪

血清胆红素升高，以结合胆红素为主。血清碱性磷酸酶、γ-GT、LDH、亮氨酸氨基肽酶、乳铁蛋白、血清核糖核酸、5′-核苷酸酶等可增高。胰管梗阻或并发胰腺炎时，血清淀粉酶和脂肪酶可升高。葡萄糖耐量不正常或有高血糖和糖尿。重度黄疸时尿胆红素阳性，尿胆原阴性，粪便可呈灰白色，粪胆原减少或消失。有吸收不良时粪中可见脂肪滴。

【诊断和鉴别诊断】

本病的早期诊断困难，出现明显食欲减退、上腹痛、进行性消瘦和黄疸，上腹扪及肿块；影像学检查发现胰腺有占位时，诊断胰腺癌并不困难，但属晚期，绝大多数已丧失手术的时机。因此，对 40 岁以上，近期出现下列临床表现者应重视：①持续性上腹不适，进餐后加重伴食欲下降；②不能解释的进行性消瘦；③不能解释的糖尿病或糖尿病突然加重；④多发性深静脉血栓或游走性静脉炎；⑤有胰腺癌家族史、大量吸烟、慢性胰腺炎者。应密切随访检查。

胰腺癌应与慢性胰腺炎、壶腹癌、胆总管癌等相鉴别。

笔记

【治疗】

胰腺癌的治疗仍以争取手术切除为主。对不能手术者常作姑息性短路手术、化学疗法和放射治疗。

（一）外科治疗

因早期诊断困难，一般手术切除率不高，约21.2%～55.5%，且手术死亡率较高。

（二）内科治疗

晚期或手术前后病例均可进行化疗、放疗和各种对症支持治疗。胰腺癌对化疗药物不敏感，单药治疗有：吉西他滨、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、表阿霉素、链脲霉素、紫杉醇、泰索帝及希罗达等。吉西他滨被已发生转移的胰腺癌患者视为一线治疗药物，联合化疗优于单药化疗。靶向药物治疗，如贝伐单抗、西妥昔单抗和厄罗替尼可与化疗药物合并使用或是单用。胰腺癌经动脉局部灌注化疗优于全身静脉化疗，而且能减少化疗药物的毒副作用。

随着放疗技术不断改进，胰腺癌的放疗效果有所提高，常可使症状明显改善，存活期延长。可进行术中、术后放疗，佐以化疗。对无手术条件的患者可做高剂量局部照射及放射性核素局部植入照射等。术前放疗可使切除困难的肿瘤局限化，提高胰腺癌的切除率。联合放疗和化疗可延长存活期。对有顽固性腹痛者可给予镇痛及麻醉药，必要时可用50%乙醇或神经麻醉剂行腹腔神经丛注射或行交感神经节阻滞疗法、腹腔神经切除术，也可硬膜外应用麻醉药缓解腹痛。此外，应用各种支持疗法对晚期胰腺癌及术后患者均十分重要，可选用肠外营养和氨基酸液输注，改善营养状况；可给予胰酶制剂治疗消化吸收功能障碍；有阻塞性黄疸时补充维生素K；治疗并发的糖尿病或精神症状等。

【预后】

本病预后甚差。在症状出现后平均寿命约1年左右，死亡率很高。扩大根治术治疗的年存活率为4%，近年来采用全胰切除术生存期有所延长。

（钱家鸣）

笔记



第二十章 消化道出血

消化道出血(gastrointestinal bleeding)是指从食管到肛门之间消化道的出血,是消化系统常见的病症。轻者可无症状,临床表现多为呕血、黑粪或血便等,伴有贫血及血容量减少,甚至休克,严重者危及生命。

【部位与病因】

屈氏韧带以近的消化道出血称上消化道出血,屈氏韧带至回盲部出血为中消化道出血,回盲部以远的消化道出血称下消化道出血。

(一) 上消化道出血

消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂出血性胃炎和胃癌是最常见的病因。

其他病因有:①食管疾病,如食管贲门黏膜撕裂伤(Mallory-Weiss tear)、食管癌、食管损伤(器械检查、异物或放射性损伤;强酸、强碱等化学剂所致损伤)、食管炎、食管憩室炎、主动脉瘤破入食管等;②胃十二指肠疾病,如息肉、恒径动脉破裂(Dieulafoy 病变)、胃间质瘤、门静脉高压性胃病、血管瘤、异物或放射性损伤、吻合口溃疡、十二指肠憩室、促胃液素瘤等;③胆道出血,如胆管或胆囊结石,胆道蛔虫病,胆囊或胆管癌,胆道术后损伤,肝癌、肝脓肿或肝血管瘤破入胆道;④胰腺疾病累及十二指肠,如胰腺癌或急性胰腺炎并发脓肿溃破。

(二) 中消化道出血

肠血管畸形(彩图 4-20-1)、克罗恩病、肠憩室、钩虫感染、各种良恶性肿瘤(小肠间质瘤、淋巴瘤、腺癌、神经内分泌肿瘤)、缺血性肠病、肠系膜动脉栓塞、肠套叠及放射性肠炎等。

(三) 下消化道出血

痔、肛裂是最常见的原因,其他常见的病因有肠息肉、结肠癌、静脉曲张、神经内分泌肿瘤、炎症性病变(溃疡性结肠炎、缺血性肠炎、感染性肠炎等)、肠道憩室、血管病变、肠套叠等。

(四) 全身性疾病

不具特异性地累及部分消化道,也可弥散于全消化道。

1. **血管性疾病** 如过敏性紫癜,动脉粥样硬化、结节性多动脉炎、系统性红斑性狼疮、遗传性出血性毛细血管扩张,弹性假黄瘤及 Degos 病等。

2. **血液病** 如血友病、原发性血小板减少性紫癜、白血病、弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍。

3. **其他** 如尿毒症,流行性出血热或钩端螺旋体病等。

【临床表现】

消化道出血的临床表现取决于出血量、出血速度、出血部位及性质,与患者的年龄及循环功能的代偿能力有关。

(一) 呕血与黑粪

是上消化道出血的特征性表现。上消化道大量出血之后,均有黑粪。出血部位在幽门以上者常伴有呕血。若出血量较少、速度慢亦可无呕血。反之,幽门以下出血如出血量大、速度快,可因血反流入胃腔引起恶心、呕吐而表现为呕血。呕血多棕褐色呈咖啡渣样;如出血量大,未与胃酸充分混合即呕出,则为鲜红或有血块。

黑粪呈柏油样,黏稠而发亮。高位小肠出血乃至右半结肠出血,如血在肠腔停留较久亦可呈柏油样。

笔记

（二）血便和暗红色大便

多为中或下消化道出血的临床表现，一般不伴呕血。上消化道出血量大而血液在肠内推进快者，亦可表现为暗红色大便甚至鲜红色。

（三）失血性周围循环衰竭

急性大量失血由于循环血容量迅速减少而导致周围循环衰竭。表现为头昏、心慌、乏力，突然起立发生晕厥、肢体冷感、心率加快、血压偏低等。严重者呈休克状态。

（四）贫血和血象变化

急性大量出血后均有失血性贫血，但在出血的早期，血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容可无明显变化。在出血后，组织液渗入血管内，使血液稀释，一般须经 3～4 小时以上才出现贫血，出血后 24～72 小时血液稀释到最大限度。贫血程度除取决于失血量外，还和出血前有无贫血基础、出血后液体平衡状况等因素有关。

急性出血患者为正细胞正色素性贫血，在出血后骨髓有明显代偿性增生，可暂时出现大细胞性贫血，慢性失血则呈小细胞低色素性贫血。出血 24 小时内网织红细胞即见增高，出血停止后逐渐降至正常。

（五）发热

消化道大量出血后，部分患者在 24 小时内出现低热，持续 3～5 天后降至正常。引起发热的原因尚不清楚，可能与周围循环衰竭导致体温调节中枢的功能障碍等因素有关。

（六）氮质血症

由于大量血液蛋白质的消化产物在肠道被吸收，血中尿素氮浓度可暂时增高，称为肠源性氮质血症。一般于一次出血后数小时血尿素氮开始上升，约 24～48 小时可达高峰，大多不超出 14.3mmol/L（40mg/dl），3～4 日后降至正常。另外，可出现因循环血容量降低而引起的肾前性功能不全所致的氮质血症和大量或长期失血所致肾小管坏死引起的肾性氮质血症。

【诊断】

（一）确定消化道出血

根据呕血、黑粪、血便和失血性周围循环衰竭的临床表现，呕吐物或黑粪隐血试验呈强阳性，血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容下降的实验室证据，可诊断消化道出血，但必须排除消化道以外的出血因素，如：①需鉴别咯血与呕血（请复习《诊断学》有关章节）；②口、鼻、咽喉部出血，需仔细询问病史和局部检查；③食物及药物引起的黑粪，如动物血、炭粉、铁剂或铋剂等药物，详细询问病史可鉴别。

（二）出血程度的评估和周围循环状态的判断

成人每日消化道出血>5ml，粪便潜血试验即出现阳性；每日出血量超过 50ml 可出现黑粪；胃内积血量>250ml 可引起呕血。一次出血量<400ml 时，因轻度血容量减少可由组织液及脾脏贮血所补充，多不引起全身症状。出血量>400ml，可出现头昏、心悸、乏力等症状。短时间内出血量>1000ml，可出现休克表现。

当患者消化道出血未及时排除，可通过观察其循环状态判断出血程度。体位性低血压常提示早期循环容量不足，即由平卧位改为坐位时，血压下降幅度>15～20mmHg、心率增快>10 次/分。当如收缩压<90mmHg、心率>120 次/分，伴有面色苍白、四肢湿冷、烦躁不安或神志不清，则表明有严重大出血导致的休克。

（三）判断出血是否停止

由于肠道内积血需经数日（约 3 日）才能排尽，故不能以黑粪作为上消化道继续出血的指标。下列情况应考虑有消化道活动出血：①反复呕血或黑粪（血便）次数增多、粪质稀薄，肠鸣音活跃；②周围循环状态经充分补液及输血后未见明显改善，或虽暂时好转而又继续恶化；③血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容继续下降，网织红细胞计数持续增高；④补液与尿量足够的

笔记

情况下,血尿素氮持续或再次增高。

（四）判断出血部位及病因

1. 病史与体检 在面临纷繁复杂的病因和捉摸不定的出血部位时,病史与体检对于建立良好的临床思维至关重要,基于此,选择恰当的检查方法获得客观证据,才能高效完成诊断。相关的症状学及体检重点请复习《诊断学》。

2. 内镜

（1）胃镜和结肠镜:是诊断上、下消化道出血病因、部位和出血情况的首选方法,它不仅能直视病变、取活检,对于出血病灶可进行及时准确的止血治疗(图 4-1-7)。内镜检查多主张在出血后 24 ~48 小时内进行检查,称急诊胃镜和结肠镜检查。这是因为急性糜烂出血性胃炎可在短短几天内愈合而不留痕迹,血管异常多在活动性出血或近期出血期间才易于发现。急诊胃镜和结肠镜检查前,需先纠正休克、补充血容量、改善贫血及使用止血药物。如有大量活动性上消化道出血,可先置入胃管,抽吸胃内积血,并用生理盐水灌洗,以免积血影响观察。此外,在体循环相对稳定的时机,及时进行内镜检查,根据病变特点行内镜下止血治疗,有利于及时逆转病情,减少输血量及住院时间。

（2）胶囊内镜:十二指肠降段以远的小肠病变所致的消化道出血因胃肠镜难以到达,一直是内镜诊断的“盲区”,曾被称之为不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding,OGIB)。胶囊内镜(图 4-1-8)使很多小肠病变得以诊断,近年促使 OGIB 重新定义为:全胃肠镜检(胃、结肠镜,胶囊内镜)不能明确病因的、持续或反复发作的出血。

该检查在出血活动期或静止期均可进行,对小肠病变诊断阳性率在 60% ~70% 左右,是目前小肠出血的一线检查方法。在此基础上发现的病变,可用推进式小肠镜从口侧或肛侧进入小肠,进行活检或进行内镜治疗。

3. 影像学 X 线钡剂造影有助于发现肠道憩室及较大的隆起或凹陷样肿瘤。腹部 CT 对于有腹部包块、肠梗阻征象的患者有一定的诊断价值。当内镜未能发现病灶、估计有消化道动脉性出血时,可行选择性血管造影,若见造影剂外溢,则是消化道出血最可靠的征象,可立即予以经导管栓塞止血。

超声、CT 及 MRI 有助于了解肝、胆、胰病变,对诊断胆道出血具有重要意义。

4. 手术探查 各种检查不能明确出血灶,持续大出血危及患者生命,必须手术探查。有些微小病变特别是血管病变,手术探查亦不易发现,此时可借助术中内镜检查帮助寻找出血灶。

（五）预后估计

早期识别再出血及死亡危险性高的患者,加强监护和积极治疗,此为急性消化道大量出血处理的重点。下列情况死亡率较高:①高龄患者,>65 岁;②合并严重疾病,如心、肺、肝、肾功能不全、脑血管意外等;③本次出血量大或短期内反复出血;④食管胃底静脉曲张出血伴肝衰竭;⑤消化性溃疡 Forrest Ⅰa 型。

【治疗】

消化道大量出血病情急、变化快,抗休克、迅速补充血容量治疗应放在一切医疗措施的首位。

（一）一般急救措施

卧位,保持呼吸道通畅,避免呕血时吸入引起窒息,必要时吸氧,活动性出血期间禁食。

严密监测患者生命体征,如心率、血压、呼吸、尿量及神志变化;观察呕血与黑粪、血便情况;定期复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容与血尿素氮;必要时行中心静脉压测定;对老年患者根据情况进行心电监护。

（二）积极补充血容量

立即查血型和配血,尽快建立有效的静脉输液通道补充血容量。在配血过程中,可先输平

笔记

衡液或葡萄糖盐水甚至胶体扩容剂。输液量以维持组织灌注为目标,尿量是有价值的参考指标。应注意避免因输液过快、过多而引起肺水肿,原有心脏病或老年患者必要时可根据中心静脉压调节输入量。下列情况为输浓缩红细胞的指征:①收缩压<90mmHg,或较基础收缩压降低幅度>30mmHg;②心率增快(>120 次/分);③血红蛋白<70g/L 或血细胞比容<25%。输血量以使血红蛋白达到70g/L左右为宜。

（三）止血措施

1. 食管胃底静脉曲张出血　本病常出血量大、死亡率高,止血措施如下:

(1) 药物:尽早给予血管活性药物如生长抑素、奥曲肽、特利加压素及垂体加压素,减少门静脉血流量,降低门静脉压,从而止血。生长抑素及奥曲肽因不伴全身血流动力学改变,短期使用无严重不良反应,成为治疗食管胃底静脉曲张出血的最常用药物。生长抑素用法为首剂250μg静脉缓注,继以250μg/h持续静脉滴注。本品半衰期极短,滴注过程中不能中断,若中断超过5分钟,应重新注射首剂。奥曲肽是8肽的生长抑素拟似物,半衰期较长,首剂100μg静脉缓注,继以25～50μg/h持续静脉滴注。特利加压素起始剂量为2mg/4h,出血停止后可改为每次1mg,每日2次,维持5天。垂体加压素剂量为0.2U/min静脉持续滴注,可逐渐增加剂量至0.4U/min。该药可致腹痛、血压升高、心律失常、心绞痛等副作用,严重者甚至可发生心肌梗死。故对老年患者应同时使用硝酸甘油,以减少该药的不良反应。

(2) 内镜治疗:当出血量为中等以下,应紧急采用EVL或内镜直视下注射液态栓塞胶至曲张的静脉(本篇第十五章)。止血成功率与视野是否清楚及操作医生的技术水平有关。主要并发症为局部溃疡、出血、穿孔、瘢痕狭窄及异位栓塞等,谨慎操作及术后妥善处理可使这些并发症大为减少。

(3) 经颈静脉肝内门-体分流术(TIPS):详见本篇第十五章。由于其对急性大出血的止血率达到95%,新近的国际共识认为,对于大出血和估计内镜治疗成功率低的患者应在72小时内行TIPS。通常择期TIPS对患者肝功能要求在Child-Pugh评分B,食管胃底静脉曲张急性大出血时,TIPS对肝功能的要求可放宽至Child-Pugh评分C14,这与该血管介入微创治疗具有创伤小、恢复快、并发症少和疗效确切等特点有关。

(4) 气囊压迫止血:在药物治疗无效的大出血时暂时使用,为后续有效止血起"桥梁"作用。三腔二囊管经鼻腔插入,注气入胃囊(囊内压50～70mmHg),向外加压牵引,用以压迫胃底;若未能止血,再注气入食管囊(囊内压为35～45mmHg),压迫食管曲张静脉。为防黏膜糜烂,一般持续压迫时间不应超过24小时,放气解除压迫一段时间后,必要时可重复应用。气囊压迫短暂止血效果肯定,但患者痛苦大、并发症较多,如吸入性肺炎、窒息、食管炎、食管黏膜坏死、心律失常等,不能长期使用,停用后早期再出血发生率高。当患者合并充血性心力衰竭、呼吸衰竭、心律失常及不能肯定为曲张静脉破裂出血时,不宜使用。

急诊外科手术并发症多,死亡率高,目前多不采用。

2. 非曲张静脉出血　上消化道大出血指除食管胃底静脉曲张破裂出血之外的其他病因引起的上消化道大出血,其中以消化性溃疡所致出血最为常见。止血措施主要有:

(1) 抑制胃酸分泌:血小板聚集及血浆凝血功能所诱导的止血作用需在pH>6.0时才能有效发挥,而且新形成的凝血块在pH<5.0的胃液中会迅速被消化。因此,抑制胃酸分泌,提高胃内pH值具有止血作用。常用PPI或H_2受体拮抗剂,大出血时应选用前者,并应静脉途径给药。

(2) 内镜治疗:消化性溃疡出血约80%不经特殊处理可自行止血,其余部分患者则会持续出血或再出血。急诊胃镜观察到出血灶的Forrest分型(本篇第五章),有助于判断患者是否为高危再出血或持续出血,也是内镜治疗的重要依据。内镜止血方法包括注射药物、电凝及使用止血夹等。

(3) 介入治疗:内镜治疗不成功时,可通过血管介入栓塞胃十二指肠动脉。上消化道各供血动脉之间侧支循环丰富,超选病变血管介入治疗,可减少组织坏死的危险。

笔记

(4) 手术治疗:药物、内镜及介入治疗仍不能止血、持续出血将危及患者生命时,须不失时机进行手术。

3. 中下消化道出血

(1) 炎症及免疫性病变:较为常见,如重型溃疡性结肠炎、Crohn 病、过敏性紫癜等,应通过抗炎达到止血的目的。

①糖皮质激素:大出血时,应予琥珀酸氢化可的松 300～400mg/d 或甲强龙 40～60mg/d 静脉滴注。病情缓解后可改口服泼尼松 20～60mg/d。

②生长抑制素或奥曲肽:大出血时使用方法同前。少量慢性出血,可皮下注射奥曲肽 0.1mg,1～3 次/天。

③5-氨基水杨酸类:适用于少量慢性出血(详见本篇第八章)。

(2) 血管畸形:小肠、结肠黏膜下静脉和黏膜毛细血管发育不良出血常可自行停止,但再出血率高,可达 50%。内镜下高频电凝或氩离子凝固器烧灼治疗可使黏膜下层小血管残端凝固,是肠血管发育不良的简便、经济和有效方法,适用于病灶较局限的患者。此外,凝血酶保留灌肠有时对左半结肠出血有效。

(3) 各种病因的动脉性出血:急诊结肠镜检查如能发现出血病灶,可在内镜下止血。对内镜不能止血的病灶,可行肠系膜上、下动脉血管介入栓塞治疗。由于中、下消化道栓塞容易导致肠坏死,需用微导管超选至出血灶,选用吸收性明胶海绵颗粒或弹簧圈栓塞。对于弥漫出血、血管造影检查无明显异常征象者或无法超选择性插管的消化道出血患者,可经导管动脉内注入止血药物,使小动脉收缩,血流量减少,达到止血目的。生长抑素或奥曲肽静脉滴注有一定作用,可与各种微创手术联合使用。

(4) 不明原因反复大量出血:经内科保守治疗仍出血不止,危及生命,无论出血病变是否确诊,均是紧急手术的指征。

(5) 肠息肉及痔疮:前者多在内镜下切除,后者可通过局部药物治疗、注射硬化剂及结扎疗法止血。

(房静远)

笔记



参考文献

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinaland Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.
2. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakin and Boyer's Hepatology. A Textbook of Liver Disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.
3. Longo DL, Fauci AS. Harrison's Gastroenterology and Hepatology. New York: The McGraw-Hill Companies, 2010.
4. Johnson LR, Ghishan FK, Kaunitz JD, et al. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 5th ed. Oxford: Academic Press Elsevier, 2012.
5. 陆再英,钟南山. 内科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
6. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. Dig Liver Dis. 2008;40(8):650-658.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-111.
8. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. Hepatology. 2010;51(1):306.

笔记

第五篇　泌尿系统疾病

第一章　总　　论

泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱、尿道及有关的血管、神经等组成。主要功能是生成和排泄尿液，并以此排泄人体代谢废物，对维持机体内环境的稳定起重要作用。肾脏也是一个内分泌器官，主要作用是调节血压、红细胞生成和骨骼生长等。本篇讨论内科范畴内的常见肾脏疾病。

【肾脏的基本结构】

肾脏位于腹膜后脊柱两旁，左右各一个。左肾上极平第十一胸椎，下极与第二腰椎下缘齐平。右肾上方与肝脏相邻，位置比左肾低半个到一个椎体，右肾上极平第十二胸椎，下极平第三腰椎。中国成人肾脏的长、宽和厚度分别为10.5～11.5cm、5～7.2cm和2～3cm。男性一个肾脏重量为100～140g，女性略轻。

肾脏由肾单位、肾小球旁器、肾间质、血管和神经组成。肾单位是肾脏的结构和功能单位，每个肾脏由约100万个（80万～110万）肾单位组成。连接小管将肾单位与集合管连接起来。肾单位包括肾小体和肾小管两部分，肾小体由肾小球和肾小囊两部分组成。肾小球毛细血管壁由内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞（足细胞）构成，形成具有半透膜性质的滤过膜（图5-1-1）。内皮细胞呈扁平状覆盖于毛细血管壁腔侧，胞体布满小孔（窗孔）。内皮细胞具有抗凝、抗血栓，合成基底膜及血管活性物质等作用。肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM）厚度为310～373nm，基底膜中层为致密层，富有带负电荷的涎酸蛋白，基底膜内外两层密度较稀，称疏松层，富含阴离子硫酸肝素。Ⅳ型胶原形成基底膜基本构架，其间充填着各种物质包括层粘连蛋白、纤连蛋白、巢蛋白、硫酸类肝素蛋白聚糖等。基底膜对维持正常肾小球结构、固定邻近细胞及构成滤过屏障起着重要作用。足细胞是终末分化细胞，通过稀疏的足突附着于基底膜上，而足突间裂隙孔由一层裂隙膜所封闭。研究显示足细胞有多种裂隙膜蛋白，包括Nephrin、podocin等，这些蛋白质分子相互插入构成了肾小球滤过屏障的分子筛，是防止中、大分子量蛋白质漏出的重要分子屏障。这些裂隙膜蛋白的缺乏或改变可引起大量蛋白尿。肾小球毛细血管间有系膜组织，包括系膜细胞和基质，起支撑肾小球毛细血管丛、调节肾小球滤过率、修补基底膜、清除异物和基底膜代谢产物等作用。

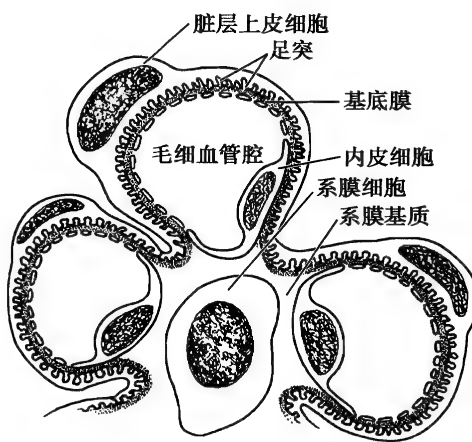


图5-1-1　肾小球结构模式图

肾小管分为近端小管、细段、远端小管以及连接小管（位于远端肾小管和集合管之间）四部分。其中，近端小管直部、细段和远端小管直部连接成"U"字形，称为髓袢或Henle袢。肾小管不同的节段由高度分化、形态和功能截然不同的各种上皮细胞构成，具有明显的极性。在管腔

笔记

侧和基底膜侧分布着不同的转运蛋白，是水和溶质定向转运的结构和物质基础。

【肾脏的生理功能】

肾脏的生理功能主要是排泄代谢产物及调节水、电解质和酸碱平衡，维持机体内环境稳定。

（一）肾小球滤过功能

是代谢产物排泄的主要方式，其中含氮类废物如尿素、肌酐等由肾小球滤过，一些有机酸如马尿酸、苯甲酸，各种胺类及尿酸等部分经肾小球滤过。

肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）主要取决于肾小球内毛细血管和肾小囊内的静水压、胶体渗透压、滤过膜面积以及滤过膜通透性等因素。

当平均动脉压在80～160mmHg范围内波动时，由于肾血流量的自身调节机制，肾小球毛细血管压和GFR可保持相对恒定。这种自身调节具有重要的生理意义，一方面保证了机体在血流动力学变化时肾小球滤过仍能稳定地进行，体内代谢废物得以继续排出，另一方面保证了体液的平衡。

（二）肾小管重吸收和分泌功能

肾小球每日滤过的原尿可达180L，其中电解质成分与血浆相同。原尿中99%的水、全部的葡萄糖和氨基酸、大部分的电解质及碳酸氢根等被肾小管和集合管重吸收回血液，最后形成终尿约1.5L。

近端肾小管是重吸收的主要部位，滤过的葡萄糖、氨基酸全部被重吸收；Na^+通过Na^+-K^+-ATP酶主动重吸收，主要阴离子HCO_3^-和Cl^-随Na^+一起转运。近端肾小管除具有重吸收功能外，还与有机酸排泄有关。有机酸到达肾小管周边的毛细血管时可被肾小管上皮细胞主动摄取，然后分泌到肾小管腔中随尿液排出。尿酸可从肾小球滤过，但多数在肾小管重吸收，继而又再分泌到肾小管腔中。除上述有机酸和尿酸外，药物特别是一些抗生素和造影剂，也以此方式排出。

髓袢在髓质渗透压梯度形成中起重要作用。水在髓袢降支细段可以自由穿透，而Na^+和Cl^-却不能自由穿透，使管腔内的水分在经过内髓的高渗区时被迅速重吸收；而降支细段一旦折为升支细段，则水不能自由穿透，而Na^+和Cl^-却能自由穿透，从而维持髓质区的高渗，故髓袢细段对尿液的浓缩功能至关重要。

远端肾小管，特别是连接小管是调节尿液最终成分的主要场所。这些小管上皮细胞可重吸收Na^+，排出K^+以及分泌H^+和NH_4^+，醛固酮可加强上述作用。

（三）肾脏的内分泌功能

肾脏具有重要的内分泌功能，能够合成、调节和分泌多种激素，参与血流动力学调节、红细胞生成及骨代谢等。肾脏分泌的激素包括血管活性肽和非血管活性激素。前者作用于肾脏本身，参与肾脏的生理功能，主要调节肾的血流动力学和水盐代谢，包括肾素、血管紧张素、前列腺素、激肽释放酶-激肽系统、内皮素、利钠肽以及类花生酸类物质；后者包括1,25-$(OH)_2D_3$和促红细胞生成素等。

【肾脏疾病的检查】

（一）尿液检查

常为诊断有无肾脏疾病的主要依据。

1. 蛋白尿 每日尿蛋白定量超过150mg或尿蛋白/肌酐>200mg/g，或尿蛋白定性试验阳性称为蛋白尿。24小时尿白蛋白排泄在30～300mg称为微量白蛋白尿。产生蛋白尿的原因很多，一般可分为以下4类。

（1）生理性蛋白尿：无器质性病变，常见于以下两种情况：①功能性蛋白尿，见于剧烈运动、发热、紧张等应激状态所导致的一过性蛋白尿，多见于青少年，定性试验尿蛋白多不超过(+)；②体位性蛋白尿，常见于青春发育期青少年，于直立和脊柱前凸姿势时出现蛋白尿，卧位时尿蛋白消失，一般蛋白质排泄量<1g/d。

笔记

（2）肾小球性蛋白尿：肾小球滤过膜受损，通透性增高，血浆蛋白质滤出并超过肾小管重吸

收能力所致的蛋白尿。如病变较轻,尿中出现以白蛋白为主的中小分子量蛋白质,称为选择性蛋白尿;当病变加重,尿中除排泄中小分子量蛋白质外,还排泄大分子量蛋白质,如IgG等,称为非选择性蛋白尿。

(3) 肾小管性蛋白尿:当肾小管结构或功能受损时,肾小管对正常滤过的小分子量蛋白质(如β_2微球蛋白、溶菌酶等)重吸收障碍,导致蛋白质从尿中排出,称之为肾小管性蛋白尿。

(4) 溢出性蛋白尿:血中小分子量蛋白质,如多发性骨髓瘤轻链蛋白、血红蛋白、肌红蛋白等异常增多,从肾小球滤出,超过了肾小管重吸收阈值所致的蛋白尿。

2. 血尿 分为肉眼血尿和显微镜下血尿两种。新鲜尿离心沉渣检查每高倍视野红细胞超过3个,称为镜下血尿。尿外观呈洗肉水样、血样、酱油样或有血凝块时,称为肉眼血尿。详见本篇第二章。

3. 管型尿 尿中管型的出现表示蛋白质或细胞成分在肾小管内凝固、聚集,其形成与尿蛋白的性质和浓度、尿液酸碱度以及尿量有密切关系,宜采集清晨尿标本做检查。肾小球或肾小管性疾病可引起管型尿,但在发热、运动后偶可见透明管型,此时不一定代表肾脏有病变。但若有细胞管型或较多的颗粒管型与蛋白尿同时出现,则临床意义较大。

4. 白细胞尿、脓尿和细菌尿 新鲜尿离心沉渣检查每个高倍镜视野白细胞超过5个,称为白细胞尿。因蜕变的白细胞称为脓细胞,故白细胞尿亦称为脓尿。清洁外阴后无菌技术下采集的中段尿标本,如涂片每个高倍镜视野均可见细菌,或培养菌落计数超过10^5个/ml时,称为细菌尿,是诊断尿路感染的重要证据。

(二) 肾小球滤过率测定

单位时间内两肾生成原尿的量称为肾小球滤过率。GFR尚不能直接测定,临床上只能用一些合适的内源性或外源性物质的清除率来间接反映GFR。既往多采取留血、尿标本测定肌酐,计算内生肌酐清除率的方法来评估GFR。正常值平均在$100\pm10ml/(min \cdot 1.73m^2)$,女性较男性略低。以上方法评估GFR繁琐,不适用于门诊长期随访患者。因此,目前多采用血清肌酐值代入公式,估计GFR(estimated GFR,eGFR),其优点是不必留24小时尿。

(三) 影像学检查

包括超声显像、静脉尿路造影、CT、MRI、肾血管造影、放射性核素检查等。

(四) 肾活检

为了明确诊断、指导治疗或判断预后,无禁忌证时可行肾穿刺活检。肾活检对明确各种原发性肾小球疾病的组织病理学诊断很有帮助;对部分继发性肾小球疾病包括系统性红斑狼疮有无肾损害、肾脏病理学分型、活动性和慢性化病变的评估,以及对遗传性肾脏疾病,急性肾损伤和移植肾排斥的诊断及鉴别诊断均具有重要价值。

【肾脏疾病常见综合征】

肾脏及其他泌尿系统疾病经常会同时出现一组临床症状和体征,临床上称为综合征。识别患者属于哪一种综合征对疾病诊断很有帮助。

(一) 肾病综合征

各种原因所致的大量蛋白尿(>3.5g/d),低白蛋白血症(<30g/L),明显水肿和(或)高脂血症的临床综合征。

(二) 肾炎综合征

以血尿、蛋白尿、水肿和高血压为特点的综合征。按起病急缓和转归,可分为急性肾炎综合征、急进性肾炎综合征(肾功能急性进行性恶化,于数周至数月内发展为少尿或无尿的肾衰竭)和慢性肾炎综合征。

(三) 无症状尿检异常

包括无症状性蛋白尿和(或)血尿,是指轻、中度蛋白尿和(或)血尿,不伴有水肿、高血压等

笔记

明显症状。常见于多种原发性肾小球疾病（如肾小球轻微病变、IgA 肾病等）和肾小管-间质病变。

（四）急性肾衰竭综合征

各种原因引起的血肌酐在 48 小时内绝对值升高≥26. 4μmol/L 或较基础值升高≥50% 或尿量<0. 5ml/（kg・h），持续超过 6 小时，称为急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）。急性肾衰竭是 AKI 的严重阶段，临床主要表现为少尿、无尿、含氮代谢产物在血中潴留、水电解质及酸碱平衡紊乱等。

（五）慢性肾衰竭综合征

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是指肾脏损伤或肾小球滤过率<60ml/（min・1. 73m^2），时间>3 个月。慢性肾衰竭是慢性肾脏病的严重阶段，临床主要表现为消化系症状、心血管并发症及贫血、肾性骨病等。

【肾脏疾病的诊断】

肾脏疾病的诊断应尽可能做出病因诊断、病理诊断、功能诊断和并发症诊断，以确切反映疾病的性质和程度，为选择治疗方案和判定预后提供依据。

（一）病因诊断

首先区别是原发性还是继发性肾脏疾病。原发性肾脏病包括免疫反应介导的肾炎、泌尿系统感染性疾病、肾血管疾病、肾结石、肾肿瘤及先天性肾病等；继发性肾脏病可继发于肿瘤、代谢、自身免疫等疾病，也可见于各种药物、毒物等对肾脏造成的损害。

（二）病理诊断

对肾炎、肾病综合征、急性肾损伤及原因不明的蛋白尿和（或）血尿，可通过肾穿刺活检明确病理类型、探讨发病机制、明确病因、指导治疗和评估预后。

（三）功能诊断

临床上对于诊断急性肾损伤和慢性肾脏病的患者，还要进行肾功能的分期诊断。根据血肌酐和尿量的变化，AKI 分为 1～3 期，详见本篇第十二章。根据肾小球滤过率下降程度，CKD 分为 1～5 期，详见本篇第十三章。

（四）并发症诊断

肾脏病特别是急、慢性肾衰竭可引起全身各个系统并发症，包括中枢神经、呼吸及循环系统等。

【肾脏疾病防治原则】

肾脏疾病依据其病因、发病机制、病变部位、病理诊断和功能诊断的不同，选择不同的治疗方案。其治疗原则包括去除诱因，一般治疗，针对病因和发病机制的治疗，合并症及并发症的治疗和肾脏替代治疗。

（一）一般治疗

包括避免劳累，去除感染等诱因，避免接触肾毒性药物或毒物，采取健康的生活方式（如戒烟、限制饮酒、适量运动和控制情绪等）以及合理的饮食。肾脏病饮食治疗方案涉及水、钠、钾、磷、蛋白质、脂类、糖类和嘌呤等多种物质摄入的调整和控制。

（二）针对病因和发病机制的治疗

1. 针对免疫发病机制的治疗 肾脏疾病尤其是原发性肾小球疾病和一些继发性肾小球疾病，如狼疮性肾炎和系统性血管炎等，其发病机制主要是异常的免疫反应，所以治疗常包括糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。环磷酰胺和硫唑嘌呤较为常用，一些新型免疫抑制剂如环孢素 A、他克莫司和霉酚酸酯等也被用于免疫性肾病的治疗。血液净化治疗如血浆置换等有效清除体内自身抗体和抗原-抗体复合物，可用于治疗重症免疫性肾病，尤其是重症狼疮性肾炎和系统性血管炎肾损害。

笔记

2. 针对非免疫发病机制的治疗 高血压、高血脂、高血糖、高尿酸血症、肥胖、蛋白尿以及肾内高凝状态、肾素-血管紧张素系统激活、氧化应激等都是肾脏病发生和发展的促进因素，所以针对这些非免疫因素的治疗也是肾脏病治疗的重要组成部分。使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，抑制肾内过度活跃的肾素-血管紧张素系统，既能够降低系统血压，又能够降低肾小球内压，减少尿蛋白排泄。因此，除了免疫抑制剂治疗外，肾素-血管紧张素系统阻滞剂是延缓肾脏病进展最重要的治疗措施之一。

（三）合并症及并发症的治疗

肾脏病患者常存在多种合并症，如各种代谢异常、高血压，或者其他脏器疾病，如冠心病、心力衰竭和肝硬化等都可能加重肾脏病的进展，应该积极治疗。

肾脏病的并发症可涉及全身各个系统，如感染、凝血功能异常、肾性高血压、肾性贫血、肾性骨病、水和电解质及酸碱平衡紊乱、急性左心衰竭、肺水肿和尿毒症脑病等，这些并发症不仅影响肾脏病患者的生活质量和生命，还可能进一步加重肾脏病，形成恶性循环，严重影响患者预后，也应该积极治疗。

（四）肾脏替代治疗

肾脏替代治疗是终末期肾衰竭患者唯一的有效治疗方法。最近提出了适时开始透析和一体化治疗的概念，以提高终末期肾衰竭患者的存活率和生活质量。

1. 透析治疗

（1）腹膜透析：包括连续性和间歇性腹膜透析两种。近年来由于腹膜透析连接系统的改进，包括自动腹膜透析机的应用，腹膜透析相关的感染并发症减少。其操作简便，安全有效以及保护残存肾功能较好的特点在肾脏替代治疗中起了重要作用。

（2）血液透析：通过扩散、对流及吸附清除体内积聚的毒性代谢产物，清除体内潴留的水分，纠正酸中毒，达到治疗目的。随着透析设备改进，透析治疗效果正不断改善。

2. 肾移植 肾移植如能成功，可以使患者恢复正常的肾功能，包括内分泌和代谢功能。肾移植后需要长期使用免疫抑制剂，以防止排斥反应。近年来随着新型免疫抑制剂的应用，肾移植的存活率明显改善。

（五）中西医结合治疗

祖国医学的辨证施治为肾脏病提供了又一治疗手段，大黄、雷公藤总苷、黄芪等制剂的作用也已得到很多的实验研究证实。但某些中草药（如含马兜铃酸的植物等）也具有肾毒性，已经引起重视。

【进展和展望】

近年来随着分子生物学、细胞遗传学、表观遗传学以及基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物信息学等技术广泛应用于肾脏病学领域，肾脏疾病在病因及发病机制方面取得了长足的进展。其中局灶节段性肾小球硬化症遗传背景和IgA肾病易感基因的深入研究更深入地揭示了肾小球疾病发生的分子基础；表观遗传学在肾脏病领域的初步应用有助于更好地理解环境因素对于慢性肾脏病发生发展的影响；对免疫和非免疫机制介导的肾脏损伤新分子机制的认识也为肾脏疾病的治疗提供了新的干预靶点；重要脏器局部肾素-血管紧张素系统激活的深入研究也为肾脏疾病并发症防治和靶器官保护奠定了理论基础。

在肾脏疾病诊断方面，分子病理技术的引入为揭示肾脏病的临床亚型、发生机制提供了有效方法。特发性膜性肾病与抗磷脂酶A_2受体抗体（PLA_2R）相关性的认识，为临床上膜性肾病的诊断和鉴别诊断，监测治疗效果，判断缓解和复发提供了有效的手段。MRI、CT等影像学诊断技术的发展不仅提高了肾脏病相关血管性及囊肿性病变的诊断敏感性，而且为监测多囊肾病的进展提供了可量化参数。此外，急性肾损伤生物标志物的临床应用也为早期诊断AKI和判断预后提供了重要指标，并且很有希望成为AKI未来分期的重要依据。

笔记

肾脏疾病的治疗近年来同样取得了长足的进步。抗 CD20 单克隆抗体、补体抑制剂等新型免疫抑制治疗大大提高了难治性肾病的控制率和缓解率；多囊肾病等遗传性肾病的药物治疗也出现曙光；随着对循证医学证据的重视，基于多中心随机对照临床试验结论的肾脏病诊治指南正在普及推广，而个体化治疗准则并未因此削弱；慢性肾衰竭肾脏替代治疗需求已逐步从延续生命向提升生存质量转化，高通量透析、生物相容性好的透析器和腹透液将会成为未来的发展方向，夜间长时透析、家庭透析、短时每日透析将会减少广大终末期肾病患者的并发症，提高生存率和生活质量；微型化血透和腹透装置、佩戴式人工肾（wearable artificial kidney，WAK）已从梦想成为现实；同时，再生医学的进步推动了异种肾脏移植的发展，有助于在未来解决供体器官来源不足的矛盾；床边血液净化与人工肝、膜肺等多脏器支持系统的联合应用大大提高危重急性肾损伤患者的治疗成功率；干细胞治疗在急性肾损伤和肾脏纤维化领域开始了有益的尝试，其疗效和临床应用前景值得进一步探索。

（梅长林）

笔记



第二章 肾小球疾病概述

肾小球疾病是指一组有相似临床表现,如血尿和(或)蛋白尿,但病因、发病机制、病理改变、病程和预后不尽相同,病变主要累及双肾肾小球的疾病。可分为原发性、继发性和遗传性;原发性肾小球疾病系指病因不明者;继发性肾小球疾病系指系统性疾病(如系统性红斑狼疮、糖尿病等)中的肾小球损害;遗传性肾小球疾病为遗传变异基因所致的肾小球病,如 Alport 综合征等。

本章着重介绍原发性肾小球疾病,它占肾小球疾病中的大多数,目前仍是我国引起终末期肾衰竭最主要的原因。

【原发性肾小球疾病的分类】

原发性肾小球疾病可作临床及病理分型。

(一) 原发性肾小球疾病的临床分型

1. 急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)。
2. 急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis)。
3. 慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)
4. 无症状性血尿或(和)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria),过去曾称为隐匿性肾小球肾炎(latent glomerulonephritis)。
5. 肾病综合征(nephrotic syndrome)。

(二) 原发性肾小球疾病的病理分型

依据世界卫生组织(WHO)1995 年制定的肾小球疾病病理学分类标准,原发性肾小球疾病病理可分为以下几型。

1. 轻微肾小球病变(minor glomerular abnormalities)。
2. 局灶节段性病变(focal segmental lesions),包括局灶性肾小球肾炎(focal glomerulonephritis)。
3. 弥漫性肾小球肾炎(diffuse glomerulonephritis)

(1) 膜性肾病(membranous nephropathy)。

(2) 增生性肾炎(proliferative glomerulonephritis):①系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis);②毛细血管内增生性肾小球肾炎(endocapillary proliferative glomerulonephritis);③系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis),又称为膜增生性肾小球肾炎(membranous proliferative glomerulonephritis,MPGN);④新月体性和坏死性肾小球肾炎(crescentic and necrotizing glomerulonephritis)。

(3) 硬化性肾小球肾炎(sclerosing glomerulonephritis)。

4. 未分类的肾小球肾炎(unclassified glomerulonephritis)。

肾小球疾病的临床和病理类型之间存在一定联系,但两者之间并无肯定的对应关系。同一病理类型可呈现多种不同的临床表现,而相同的一种临床表现可来自多种不同的病理类型。因此,肾活检是确定肾小球疾病病理类型和病变程度的必需手段,而正确的病理诊断又必须与临床密切结合。

【发病机制】

多数肾小球疾病是免疫介导性炎症疾病。一般认为,免疫机制是肾小球疾病的始发机制,在此基础上炎症介质(如补体、细胞因子、活性氧等)的参与,最后导致肾小球损伤和产生临床症状。在慢性进展过程中也有非免疫、非炎症机制参与。

笔记

遗传因素在肾小球疾病的易感性、疾病的严重性和治疗反应上发挥着重要作用。此外，自身免疫导致或参与各种肾炎的证据也引起了广泛重视。

（一）免疫反应

体液免疫中循环免疫复合物（circulating immune complex，CIC）、原位免疫复合物（in situ immune complex）以及自身抗体在肾炎发病机制中的作用已得到公认，细胞免疫的重要作用也得到肯定。

1. 体液免疫

（1）循环免疫复合物沉积：某些外源性抗原（如致肾炎链球菌的某些成分）或内源性抗原（如DNA的降解产物）可刺激机体产生相应抗体，在血液循环中形成CIC，并在某些情况下沉积于肾小球或为肾小球所捕捉，并激活炎症介质后导致肾炎产生。多个抗原抗体分子形成网络样结构、单核-巨噬细胞系统吞噬功能和（或）肾小球系膜清除功能降低、补体成分或功能缺陷等原因使CIC易沉积于肾小球而致病。一般认为肾小球系膜区和（或）内皮下免疫复合物常源自CIC的发病机制。

（2）原位免疫复合物形成：系指血液循环中游离抗体（或抗原）与肾小球固有抗原［如肾小球基底膜（GBM）抗原或足细胞的抗原］或已种植于肾小球的外源性抗原（或抗体）相结合，在肾脏局部形成免疫复合物，并导致肾炎。一般认为GBM上皮细胞侧免疫复合物主要是源自原位免疫复合物的发病机制。

（3）自身抗体：自身抗体如抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）可以通过与中性粒细胞、血管内皮细胞以及补体活化的相互作用造成肾小球的免疫炎症反应，引起典型的少免疫（pauci-immune）沉积性肾小球肾炎。

2. 细胞免疫 微小病变和局灶节段性肾小球硬化症患者循环中存在血管通透性因子；急进性肾炎早期肾小球内常可发现较多的单核细胞；动物实验证实输注致病性的T细胞本身就可以诱发肾小球肾炎。因此细胞免疫在肾小球肾炎发病机制中的重要作用得到认可。

（二）炎症反应

免疫反应需引起炎症反应才能导致肾小球损伤及其临床症状。炎症介导系统可分成炎症细胞和炎症介质两大类，炎症细胞可产生炎症介质，炎症介质又可趋化、激活炎症细胞，各种炎症介质间又相互促进或制约，形成一个十分复杂的网络关系。

1. 炎症细胞 主要包括单核-巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及血小板等。炎症细胞可产生多种炎症介质，造成肾小球炎症病变。近年发现肾小球固有细胞（如系膜细胞、内皮细胞和足细胞）具有多种免疫球蛋白和炎症介质的受体，也能分泌多种炎症介质和细胞外基质（ECM），它们在免疫介导性肾小球炎症中并非单纯的无辜受害者，而有时是主动参加者，肾小球细胞自分泌、旁分泌在肾小球疾病发生、发展中具有重要意义。

2. 炎症介质 近年发现，一系列具有致炎作用的炎症介质在肾炎发病机制中发挥了重要作用。炎症介质可通过收缩或舒张血管影响肾脏局部的血流动力学，可分别作用于肾小球及间质小管等不同细胞，通过影响细胞的增殖、自分泌和旁分泌，影响ECM的分泌和降解，从而介导炎症损伤及其硬化病变。

【临床表现】

（一）蛋白尿

正常的肾小球滤过膜允许分子量<2万～4万（单位dalton，下同）的蛋白质顺利通过，因此，肾小球滤过的原尿中主要为小分子蛋白质（如溶菌酶、β_2微球蛋白、轻链蛋白等），白蛋白（分子量6.9万）及分子量更大的免疫球蛋白含量较少。经肾小球滤过的原尿中95%以上的蛋白质被近曲小管重吸收，故正常人终尿中蛋白质含量极低（<150mg/d），其中约一半蛋白成分来自远曲

笔记

小管和髓袢升支分泌的Tamm-Horsfall蛋白及其他尿道组织蛋白，另一半蛋白成分为白蛋白、免疫球蛋白、轻链、β_2微球蛋白和多种酶等血浆蛋白。正常人尿中因蛋白质含量低，临床上尿常规蛋白定性试验不能测出。当尿蛋白超过150mg/d，尿蛋白定性可以阳性，称为蛋白尿。

肾小球滤过膜由肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞（足细胞）所构成，滤过膜屏障作用包括：①分子屏障：肾小球滤过膜仅允许较小的蛋白质分子通过；②电荷屏障：内皮及足细胞膜含涎蛋白，而基底膜含硫酸类肝素，使肾小球滤过膜带负电荷，通过同性电荷相斥原理，阻止带负电荷的血浆蛋白（如白蛋白）滤过。上述任一屏障的损伤均可引起蛋白尿，肾小球性蛋白尿常以白蛋白为主。如微小病变型肾病患者大量蛋白尿主要为电荷屏障损伤所致；当分子屏障被破坏时，尿中还可出现除白蛋白以外更大分子的血浆蛋白，如免疫球蛋白、C3等，则提示肾小球滤过膜有较严重的结构损伤。

（二）血尿

离心后尿沉渣镜检每高倍视野红细胞超过3个为显微镜下血尿，1L尿中含1ml血即呈现肉眼血尿。肾小球疾病特别是肾小球肾炎，其血尿常为无痛性、全程性血尿，可呈镜下或肉眼血尿，持续性或间发性。血尿可分为单纯性血尿，也可伴蛋白尿、管型尿，如血尿患者伴较大量蛋白尿和（或）管型尿（特别是红细胞管型），多提示肾小球源性血尿。

可用以下两项检查帮助区分血尿来源：①新鲜尿沉渣相差显微镜检查。变形红细胞尿为肾小球源性，均一形态正常红细胞尿为非肾小球源性。但是当肾小球病变严重时（如新月体形成）也可出现均一形态正常的红细胞尿。②尿红细胞容积分布曲线。肾小球源性血尿常呈非对称曲线，其峰值红细胞容积小于静脉峰值红细胞容积；非肾小球源性血尿常呈对称性曲线，其峰值红细胞容积大于静脉峰值红细胞容积。

肾小球源性血尿产生的主要原因为GBM断裂，红细胞通过该裂缝时受血管内压力挤压受损，受损的红细胞其后通过肾小管各段又受不同渗透压和pH作用，呈现变形红细胞血尿，红细胞容积变小，甚至破裂。

（三）水肿

肾性水肿的基本病理生理改变主要为水、钠潴留。肾小球疾病时水肿可基本分为两大类：①肾病性水肿：主要由于血浆蛋白过低，血浆胶体渗透压降低，液体从血管内渗入组织间隙，产生水肿；此外，部分患者因有效血容量减少，刺激肾素-血管紧张素-醛固酮活性增加和抗利尿激素分泌增加等，可进一步加重水钠潴留，加重水肿。近年的研究提示，某些原发于肾内的水、钠潴留因素在肾病性水肿上起一定作用，这种作用与血浆肾素-血管紧张素-醛固酮水平无关。②肾炎性水肿：主要是由于肾小球滤过率下降，而肾小管重吸收功能基本正常造成"球-管失衡"和肾小球滤过分数（肾小球滤过率/肾血浆流量）下降，导致水、钠潴留。肾炎性水肿时，血容量常增加，伴肾素-血管紧张素-醛固酮活性抑制、抗利尿激素分泌减少，因高血压、毛细血管通透性增加等因素而使水肿持续和加重。肾病性水肿组织间隙蛋白含量低，水肿多从下肢部位开始；而肾炎性水肿组织间隙蛋白含量高，水肿多从眼睑、颜面部开始。

（四）高血压

肾小球疾病常伴高血压，慢性肾衰竭患者90%出现高血压。持续存在的高血压会加速肾功能恶化。肾小球疾病高血压的发生机制：①水、钠潴留：血容量增加引起容量依赖性高血压；②肾素分泌增多：肾实质缺血刺激肾素-血管紧张素分泌增加，小动脉收缩，外周阻力增加，引起肾素依赖性高血压；③肾实质损害后肾内降压物质分泌减少：肾内激肽释放酶-激肽生成减少，前列腺素等生成减少，也是肾性高血压的原因之一。肾小球疾病所致的高血压多数为容量依赖型，少数为肾素依赖型。但两型高血压常混合存在，有时很难截然分开。近年发现肾脏局部交感神经过度兴奋也可引起难治性高血压。

笔记

（五）肾功能异常

急进性肾小球肾炎常导致急性肾损伤乃至肾衰竭，部分急性肾小球肾炎患者可有一过性肾功能异常；慢性肾小球肾炎及蛋白尿控制不好的肾病综合征患者随着病程进展至晚期常发展为慢性肾衰竭。

（赵明辉）



第三章　肾小球肾炎

第一节　急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)简称急性肾炎(AGN),是以急性肾炎综合征为主要临床表现的一组疾病。其特点为急性起病,患者出现血尿、蛋白尿、水肿和高血压,并可伴有一过性肾功能不全。多见于链球菌感染后,而其他细菌、病毒及寄生虫感染亦可引起。本节主要介绍链球菌感染后急性肾小球肾炎。

【病因和发病机制】

本病常因β-溶血性链球菌"致肾炎菌株"(常见为A组12型和49型等)感染所致,常见于上呼吸道感染(多为扁桃体炎)、猩红热、皮肤感染(多为脓疱疮)等链球菌感染后。感染的严重程度与急性肾炎的发生和病变轻重并不完全一致。本病主要是由感染所诱发的免疫反应引起,目前认为链球菌的致病抗原系胞质成分(内链素,endostreptosin)或分泌蛋白(外毒素B及其酶原前体),诱发免疫反应后可通过循环免疫复合物沉积于肾小球致病,或种植于肾小球的抗原与循环中的特异抗体相结合形成原位免疫复合物而致病。自身免疫反应也可能参与了发病机制。此外,补体异常活化也参与了致病机制,导致肾小球内皮及系膜细胞增生,并可吸引中性粒细胞及单核细胞浸润,导致肾脏病变。

【病理】

肾脏体积可较正常增大,病变主要累及肾小球。病变类型为毛细血管内增生性肾小球肾炎。光镜下通常为弥漫性肾小球病变,以内皮细胞及系膜细胞增生为主要表现,急性期可伴有中性粒细胞和单核细胞浸润。病变严重时,增生和浸润的细胞可压迫毛细血管袢使管腔狭窄或闭塞。肾小管病变多不明显,但肾间质可有水肿及灶状炎性细胞浸润。免疫病理检查可见IgG及C3呈粗颗粒状沿肾小球毛细血管壁和(或)系膜区沉积。电镜检查可见肾小球上皮细胞下有驼峰状大块电子致密物沉积(彩图5-3-1)。

【临床表现和实验室检查】

急性肾炎多见于儿童,男性多于女性。通常于前驱感染后1～3周(平均10天左右)起病,潜伏期相当于致病抗原初次免疫后诱导机体产生免疫复合物所需的时间,呼吸道感染者的潜伏期较皮肤感染者短。本病起病较急,病情轻重不一,轻者呈亚临床型(仅有尿常规及血清C3异常);典型者呈急性肾炎综合征表现,重症者可发生急性肾衰竭。本病大多预后良好,常可在数月内临床自愈,但是部分患者也可遗留慢性肾脏病。

本病典型者具有以下表现。

(一)尿异常

几乎全部患者均有肾小球源性血尿,约30%患者可有肉眼血尿,常为起病首发症状和患者就诊原因。可伴有轻、中度蛋白尿,少数患者(<20%患者)可呈肾病综合征范围的大量蛋白尿。尿沉渣除红细胞外,早期尚可见白细胞和上皮细胞稍增多,并可有红细胞管型。

(二)水肿

80%以上患者均有水肿,常为起病的初发表现,典型表现为晨起眼睑水肿或伴有下肢轻度可凹性水肿,少数严重者可波及全身。

(三)高血压

约80%患者出现一过性轻、中度高血压,常与水、钠潴留有关,利尿后血压可逐渐恢复正常。

笔记

少数患者可出现严重高血压,甚至高血压脑病。

(四)肾功能异常

患者起病早期可因肾小球滤过率下降,水、钠潴留而尿量减少,少数患者甚至少尿(<400ml/d)。肾功能可一过性受损,表现为血肌酐轻度升高。多于1~2周后尿量渐增,肾功能于利尿后数日可逐渐恢复正常。仅少数患者可表现为急性肾衰竭,易与急进性肾小球肾炎相混淆。

(五)充血性心力衰竭

常发生在急性肾炎综合征期,严重水、钠潴留和高血压为重要的诱发因素。患者可有颈静脉怒张,奔马律和肺水肿症状,常需紧急处理。老年患者发生率较高(可达40%),儿童患者少见(<5%)。

(六)免疫学检查异常

起病初期血清C3及总补体下降,8周内渐恢复正常,对诊断本病意义很大。患者血清抗链球菌溶血素"O"滴度升高,提示近期内曾有过链球菌感染。另外,部分患者起病早期循环免疫复合物及血清冷球蛋白可呈阳性。

【诊断和鉴别诊断】

于链球菌感染后1~3周发生血尿、蛋白尿、水肿和高血压,甚至少尿及肾功能不全等急性肾炎综合征表现,伴血清C3下降,病情在发病8周内逐渐减轻到完全恢复正常者,即可临床诊断为急性肾炎。若肾小球滤过率进行性下降或病情于2个月尚未见好转者应及时做肾活检,以明确诊断。

(一)以急性肾炎综合征起病的肾小球疾病

1. 其他病原体感染后的急性肾炎 许多细菌、病毒及寄生虫感染均可引起急性肾炎。目前较常见于多种病毒(如水痘-带状疱疹病毒、EB病毒、流感病毒等)感染,感染极期或感染后3~5天发病。病毒感染后急性肾炎多数临床表现较轻,常不伴血清补体降低,少有水肿和高血压,肾功能一般正常,临床过程自限。

2. 系膜毛细血管性肾小球肾炎 又称为膜增生性肾小球肾炎(MPGN)。临床上除表现急性肾炎综合征外,经常伴肾病综合征,病变持续无自愈倾向。50%~70%患者有持续性低补体血症,8周内不恢复。

3. 系膜增生性肾小球肾炎 部分IgA肾病及非IgA系膜增生性肾小球肾炎患者有前驱感染,可呈现急性肾炎综合征,患者血清C3一般正常,病情无自愈倾向。IgA肾病患者疾病潜伏期短,可在感染后数小时至数日内出现肉眼血尿,血尿可反复发作,部分患者血清IgA升高。

(二)急进性肾小球肾炎

起病过程与急性肾炎相似,但除急性肾炎综合征外,多早期出现少尿、无尿,肾功能急剧恶化为特征。重症急性肾炎呈现急性肾衰竭者与该病鉴别困难时,应及时作肾活检以明确诊断。

(三)系统性疾病肾脏受累

系统性红斑狼疮肾炎及过敏性紫癜肾炎等可呈现急性肾炎综合征;此外,细菌性心内膜炎肾损害、原发性冷球蛋白血症肾损害、小血管炎肾损害等也可表现为急性肾炎综合征,部分也可以出现低补体血症,可根据其他系统受累的典型临床表现和实验室检查加以鉴别。

当临床诊断困难时,急性肾炎综合征患者需考虑进行肾活检以明确诊断、指导治疗。肾活检的指征为:①少尿一周以上或进行性尿量减少伴肾功能恶化者;②病程超过两个月而无好转趋势者;③急性肾炎综合征伴肾病综合征者。

【治疗】

本病治疗以休息及对症治疗为主。急性肾衰竭患者可予透析治疗,待其自然恢复。本病为自限性疾病,不宜使用糖皮质激素及细胞毒药物治疗。

笔记

（一）一般治疗

急性期应卧床休息，待肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常后逐步增加活动量。急性期应予低盐（每日3g以下）饮食。肾功能正常者不需限制蛋白质入量，但肾功能不全时可考虑限制蛋白质摄入，并以优质动物蛋白为主。明显少尿者应注意控制液体入量。

（二）治疗感染灶

由于本病主要为链球菌感染后造成的免疫反应所致，急性肾炎发作时感染灶多数已经得到控制。因此，以往主张病初注射青霉素10～14天（过敏者可用大环内酯类抗生素），但其必要性现有争议。对于反复发作的慢性扁桃体炎，待病情稳定后（尿蛋白少于+，尿沉渣红细胞少于10个/HP）可考虑做扁桃体摘除，术前、术后两周需注射青霉素。

（三）对症治疗

包括利尿消肿、降血压、预防心脑并发症的发生。休息、低盐和利尿后高血压控制仍不满意时，可加用降压药物（参见本章第三节）。

（四）透析治疗

少数发生急性肾衰竭而有透析指征时（参见本篇第十二章），应及时给予透析治疗以帮助患者度过急性期。由于本病具有自愈倾向，肾功能多可逐渐恢复，一般不需要长期维持透析。

【预后】

绝大多数患者于1～4周内出现利尿、消肿、降压，尿化验也常随之好转。血清C3在8周内恢复正常，肾脏病理检查亦大部分恢复正常或仅遗留系膜细胞增生。但少量镜下血尿及微量尿蛋白有时可迁延半年至一年才消失。仅有<1%的患者可因急性肾衰竭救治不当而死亡，且多为高龄患者。

本病的远期预后各家报道不一，但均认为多数患者预后良好，可完全治愈，约6%～18%病例遗留尿异常和（或）高血压而转为“慢性”，或于“临床痊愈”多年后又出现肾小球肾炎表现。一般认为老年患者，有持续性高血压、大量蛋白尿或肾功能不全者预后可能较差；散发者较流行者预后差；肾活检病理组织增生病变重，伴有较多新月体形成者预后差。

第二节 急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis，RPGN）是以急性肾炎综合征、肾功能急剧恶化、多在早期出现少尿性急性肾衰竭为临床特征，病理类型为新月体性肾小球肾炎的一组疾病。

【病因和发病机制】

由多种原因所致的一组疾病，包括：①原发性急进性肾小球肾炎；②继发于全身性疾病（如系统性红斑狼疮肾炎）的急进性肾小球肾炎；③在原发性肾小球病（如系膜毛细血管性肾小球肾炎）的基础上形成广泛的新月体，即病理类型转化而来的新月体性肾小球肾炎。本文着重讨论原发性急进性肾小球肾炎（以下简称急进性肾炎）。

RPGN根据免疫病理可分为三型，其病因及发病机制各不相同：①Ⅰ型，又称抗肾小球基底膜（GBM）型肾小球肾炎，由于抗GBM抗体与GBM抗原相结合激活补体而致病。②Ⅱ型，又称免疫复合物型，因肾小球内循环免疫复合物的沉积或原位免疫复合物形成，激活补体而致病。③Ⅲ型，为少免疫复合物型，肾小球内无或仅微量免疫球蛋白沉积。现已证实50%～80%的Ⅲ型患者为原发性小血管炎肾损害，肾脏可为首发、甚至唯一受累器官或与其他系统损害并存。原发性小血管炎患者血清抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）常呈阳性。

RPGN患者约半数以上有上呼吸道感染的前驱病史，其中少数为典型的链球菌感染，其他多为病毒感染，但感染与RPGN发病的关系尚未明确。接触某些有机化学溶剂、碳氢化合物如汽

笔记

油，与 RPGN Ⅰ型发病有较密切的关系。某些药物如丙硫氧嘧啶（PTU）、肼苯达嗪等可引起 RPGN Ⅲ型。RPGN 的诱发因素包括吸烟、吸毒、接触碳氢化合物等。此外，遗传易感性在 RPGN 发病中也发挥着一定作用。

【病理】

肾脏体积常较正常增大。病理类型为新月体性肾小球肾炎。光镜下通常以广泛（50% 以上）的肾小球囊腔内有大新月体形成（占肾小球囊腔 50% 以上）为主要特征，病变早期为细胞新月体（彩图 5-3-1），后期为纤维新月体。另外，Ⅱ型常伴有肾小球内皮细胞和系膜细胞增生，Ⅰ型和Ⅲ型可见肾小球节段性纤维素样坏死。免疫病理学检查是分型的主要依据，Ⅰ型 IgG 及 C3 呈光滑线条状沿肾小球毛细血管壁分布；Ⅱ型 IgG 及 C3 呈颗粒状沉积于系膜区及毛细血管壁；Ⅲ型肾小球内无或仅有微量免疫沉积物。电镜下Ⅱ型可见电子致密物在系膜区和内皮下沉积，Ⅰ型和Ⅲ型无电子致密物。

【临床表现和实验室检查】

我国以Ⅱ型略为多见，Ⅰ型好发于中青年，Ⅱ型及Ⅲ型常见于中老年患者，男性略多。

患者可有前驱呼吸道感染，起病多较急，病情可急骤进展。以急性肾炎综合征（急性起病、血尿、蛋白尿、水肿和高血压），多在早期出现少尿或无尿，进行性肾功能恶化并发展成尿毒症为其临床特征。患者常伴有中度贫血。Ⅱ型患者约半数可伴肾病综合征，Ⅲ型患者常有不明原因的发热、乏力、关节痛或咯血等系统性血管炎的表现。

免疫学检查异常主要有抗 GBM 抗体阳性（Ⅰ型）和 ANCA 阳性（Ⅲ型）。此外，Ⅱ型患者的血液循环免疫复合物及冷球蛋白可呈阳性，并可伴血清 C3 降低。

B 型超声等影像学检查常显示双肾增大。

【诊断和鉴别诊断】

凡急性肾炎综合征伴肾功能急剧恶化，无论是否已达到少尿性急性肾衰竭，应怀疑本病并及时进行肾活检。若病理证实为新月体性肾小球肾炎，根据临床和实验室检查能除外系统性疾病，诊断可成立。

原发性急进性肾炎应与下列疾病鉴别。

（一）引起少尿性急性肾衰竭的非肾小球疾病

1. 急性肾小管坏死 常有明确的肾缺血（如休克、脱水）或肾毒性药物（如肾毒性抗生素）或肾小管堵塞（如血管内溶血）等诱因，临床上以肾小管损害为主（尿钠增加、低比重尿及低渗透压尿），一般无急性肾炎综合征表现。

2. 急性过敏性间质性肾炎 常有明确的用药史及部分患者有药物过敏反应（低热、皮疹等）、血和尿嗜酸性粒细胞增加等，可资鉴别，必要时依靠肾活检确诊。

3. 梗阻性肾病 患者常突发或急骤出现无尿，但无急性肾炎综合征表现，B 超、膀胱镜检查或逆行尿路造影可证实尿路梗阻的存在。

（二）引起急进性肾炎综合征的其他肾小球疾病

1. 继发性急进性肾炎 Goodpasture 病、系统性红斑狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎均可引起新月体性肾小球肾炎，依据系统受累的临床表现和实验室特异检查，鉴别诊断一般不难。

2. 原发性肾小球疾病 有的病理改变并无新月体形成，但病变较重和（或）持续，临床上可呈现急进性肾炎综合征，如重症毛细血管内增生性肾小球肾炎或重症系膜毛细血管性肾小球肾炎等。临床上鉴别较困难，常需做肾活检协助诊断。

【治疗】

包括针对急性免疫介导性炎症病变的强化治疗以及针对肾脏病变后果（如水、钠潴留，高血压，尿毒症及感染等）的对症治疗两方面。尤其强调在早期作出病因诊断和免疫病理分型的基础上尽快进行强化治疗。

笔记

（一）强化疗法

1. 强化血浆置换疗法　应用血浆置换机分离患者的血浆和血细胞，弃去血浆，以等量正常人的血浆（或血浆白蛋白）和患者血细胞重新输入体内。通常每日或隔日1次，每次置换血浆2～4L，直到血清抗体（如抗GBM抗体、ANCA）转阴或病情好转，一般需10次左右。该疗法需配合糖皮质激素[口服泼尼松1mg/(kg·d)，2～3个月后渐减]及细胞毒药物[环磷酰胺2～3mg/(kg·d)口服，累积量一般不超过8g]，以防止在机体大量丢失免疫球蛋白后有害抗体大量合成而造成"反跳"。该疗法适用于各型急进性肾炎，但主要适用于Ⅰ型和就诊时急性肾衰竭已经需要透析的Ⅲ型。此外，对于伴有威胁生命的肺出血的患者，血浆置换疗效较为肯定、迅速，应首选。

2. 甲泼尼龙冲击联合环磷酰胺治疗　甲泼尼龙0.5～1.0g溶于5%葡萄糖液中静脉点滴，每日或隔日1次，3次为一疗程。必要时间隔3～5天可进行下一疗程，一般为1～3个疗程。甲泼尼龙冲击疗法也需辅以泼尼松及环磷酰胺常规口服治疗，方法同前。近年有人用环磷酰胺冲击疗法（0.6～1g溶于5%葡萄糖液中静脉点滴，每月1次），替代常规口服，可减少环磷酰胺的毒副作用，其确切优缺点和疗效尚待进一步总结。该疗法主要适用Ⅱ、Ⅲ型，Ⅰ型疗效较差。用甲泼尼龙冲击治疗时，应注意继发感染和水、钠潴留等不良反应。

（二）替代治疗

凡急性肾衰竭已达透析指征者（见本篇第十二章），应及时透析。对强化治疗无效的晚期病例或肾功能已无法逆转者，则有赖于长期维持透析。肾移植应在病情静止半年，特别是Ⅰ型患者血中抗GBM抗体需转阴后半年进行。

对水、钠潴留，高血压及感染等需积极采取相应的治疗措施。

【预后】

患者若能得到及时明确的诊断和早期强化治疗，预后可得到显著改善。早期强化治疗可使部分患者缓解，避免或脱离透析，甚至少数患者肾功能完全恢复。若诊断不及时，早期未接受强化治疗，患者多于数周至半年内进展至不可逆的慢性肾衰竭。影响患者预后的主要因素有：①免疫病理类型：Ⅲ型较好，Ⅰ型差，Ⅱ型居中；②强化治疗是否及时：临床无少尿、血肌酐<600μmol/L，病理尚未显示广泛不可逆病变（纤维性新月体、肾小球硬化或间质纤维化）时，即开始治疗者预后较好，否则预后差；③老年患者预后相对较差。

本病缓解后的长期转归，以逐渐转为慢性病变并发展为慢性肾衰竭较为常见，故应特别注意采取措施保护残存肾功能，延缓疾病进展和慢性肾衰竭的发生。部分患者可长期维持缓解。但是ANCA相关小血管炎引起的Ⅲ型可复发，因此还需要1～2年以上的维持治疗以减少复发。

第三节　慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎（chronic glomerulonephritis）简称慢性肾炎，系指蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本临床表现，起病方式各有不同，病情迁延，病变缓慢进展，可有不同程度的肾功能减退，最终将发展为慢性肾衰竭的一组肾小球病。由于本组疾病的病理类型及病期不同，主要临床表现可各不相同，疾病表现呈多样化。

【病因和发病机制】

仅有少数慢性肾炎是由急性肾炎发展所致（直接迁延或临床痊愈若干年后再现）。慢性肾炎的病因、发病机制和病理类型不尽相同，但起始因素多为免疫介导炎症。导致病程慢性化的机制除免疫因素外，非免疫非炎症因素占有重要作用（参见本篇第十三章）。

【病理】

慢性肾炎可见于多种肾脏病理类型，主要为系膜增生性肾小球肾炎（包括IgA和非IgA系膜

笔记

增生性肾小球肾炎)、系膜毛细血管性肾小球肾炎、膜性肾病及局灶节段性肾小球硬化等,其中少数非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎可由毛细血管内增生性肾小球肾炎(急性肾炎)转化而来。

病变进展至后期,所有上述不同类型病理变化均可进展为程度不等的肾小球硬化,相应肾单位的肾小管萎缩、肾间质纤维化。疾病晚期肾脏体积缩小、肾皮质变薄,病理类型均可发展为硬化性肾小球肾炎。

【临床表现和实验室检查】

慢性肾炎可发生于任何年龄,但以中青年为主,男性多见。多数起病缓慢、隐袭。临床表现呈多样性,蛋白尿、血尿、高血压、水肿为其基本临床表现,可有不同程度肾功能减退,病情时轻时重、迁延,渐进性发展为慢性肾衰竭。

早期患者可无任何症状,患者可有乏力、疲倦、腰部疼痛和纳差;水肿可有可无,一般不严重。实验室检查多为轻度尿异常,尿蛋白常在 1 ~3g/d 之间,尿沉渣镜检红细胞可增多,可见管型。血压可正常或轻度升高。肾功能正常或轻度受损(肌酐清除率下降),这种情况可持续数年,甚至数十年,肾功能逐渐恶化并出现相应的临床表现(如贫血、血压增高等),最后进入终末期肾衰竭。有的患者除上述慢性肾炎的一般表现外,血压(特别是舒张压)持续性中等以上程度升高,严重者可有眼底出血、渗出,甚至视盘水肿。如血压控制不好,肾功能恶化较快,预后较差。另外,部分患者可因感染、劳累呈急性发作,或用肾毒性药物后病情急骤恶化,经及时去除诱因和适当治疗后病情可一定程度缓解,但也可能由此而进入不可逆的慢性肾衰竭。多数慢性肾炎患者肾功能呈慢性渐进性损害,肾脏病理类型是决定肾功能进展快慢的重要因素(如系膜毛细血管性肾小球肾炎进展较快,膜性肾病进展较慢),但也与治疗是否合理等相关。

慢性肾炎临床表现呈多样性,个体间差异较大,故要特别注意因某一表现突出而易造成误诊。如慢性肾炎高血压突出而易误诊为原发性高血压,增生性肾炎(如系膜毛细血管性肾小球肾炎、IgA 肾病等)感染后急性发作时易误诊为急性肾炎,应予以注意。

【诊断和鉴别诊断】

凡尿化验异常(蛋白尿、血尿)、伴或不伴水肿及高血压病史达三个月以上,无论有无肾功能损害均应考虑此病,在除外继发性肾小球肾炎及遗传性肾小球肾炎后,临床上可诊断为慢性肾炎。

慢性肾炎主要应与下列疾病鉴别。

(一)继发性肾小球疾病

如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎、糖尿病肾病等,依据相应的系统表现及特异性实验室检查,一般不难鉴别。

(二)Alport 综合征

常起病于青少年,患者可有眼(球型晶状体等)、耳(神经性耳聋)、肾(血尿,轻、中度蛋白尿及进行性肾功能损害)异常,并有家族史(多为 X 连锁显性遗传)。

(三)其他原发性肾小球疾病

①无症状性血尿和(或)蛋白尿:临床上轻型慢性肾炎应与无症状性血尿和(或)蛋白尿相鉴别,后者主要表现为无症状性血尿和(或)蛋白尿,无水肿、高血压和肾功能减退;②感染后急性肾炎:有前驱感染并以急性发作起病的慢性肾炎需与此病相鉴别。两者的潜伏期不同,血清 C3 的动态变化有助鉴别;此外,疾病的转归不同,慢性肾炎无自愈倾向,呈慢性进展,可资鉴别。

(四)原发性高血压肾损害

呈血压明显增高的慢性肾炎需与原发性高血压引起的继发性肾损害(即良性小动脉性肾硬化症)鉴别,后者先有较长期高血压,其后再出现肾损害,临床上远曲小管功能损伤(如尿浓缩功能减退、夜尿增多)多较肾小球功能损伤早,尿改变轻微(微量至轻度蛋白尿,可有轻度镜下血

笔记

尿),常有高血压的其他靶器官(心、脑)并发症。

(五) 慢性肾盂肾炎

多有反复发作的泌尿系统感染史,并有影像学及肾功能异常(详见本篇第八章),尿沉渣中常有白细胞,尿细菌学检查阳性可资鉴别。

【治疗】

慢性肾炎的治疗应以防止或延缓肾功能进行性恶化、改善或缓解临床症状及防治心脑血管并发症为主要目的,而不以消除尿红细胞或轻度尿蛋白为目标。可采用下列综合治疗措施。

(一) 积极控制高血压和减少尿蛋白

高血压和蛋白尿是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的重要因素,积极控制高血压和减少蛋白尿是两个重要的环节。高血压的治疗目标:力争把血压控制在理想水平(<130/80mmHg)。尿蛋白的治疗目标:争取减少至<1g/d。

慢性肾炎常有水、钠潴留引起的容量依赖性高血压,故高血压患者应限盐(NaCl<6g/d);可选用噻嗪类利尿剂,如氢氯噻嗪 12.5～25mg/d。Ccr<30ml/min 时,噻嗪类无效应改用袢利尿剂,但一般不宜过多和长久使用。

多年研究证实,ACEI 或 ARB 除具有降低血压作用外,还有减少蛋白尿和延缓肾功能恶化的肾脏保护作用。后两种作用除通过对肾小球血流动力学的特殊调节作用(扩张入球和出球小动脉,但对出球小动脉扩张作用大于入球小动脉),降低肾小球内高压、高灌注和高滤过,并能通过非血流动力学作用(如抑制细胞因子、减少细胞外基质的蓄积)起到减缓肾小球硬化的发展和肾脏保护作用,为治疗慢性肾炎高血压和(或)减少蛋白尿的首选药物。通常要达到减少蛋白尿的目的,应用剂量需高于常规的降压剂量。肾功能不全患者应用 ACEI 或 ARB 要防止高血钾,血肌酐大于 264μmol/L(3mg/dl)时务必在严密观察下谨慎使用,少数患者应用 ACEI 有持续性干咳的副作用。掌握好适应证和应用方法,监测血肌酐、血钾,防止严重副作用尤为重要。

(二) 限制食物中蛋白及磷的入量

肾功能不全患者应限制蛋白及磷的入量,应采用优质低蛋白饮食(<0.6g/(kg·d)。

(三) 糖皮质激素和细胞毒药物

鉴于慢性肾炎为一临床综合征,其病因、病理类型及其程度、临床表现和肾功能等变异较大,故此类药物是否应用宜区别对待。一般不主张积极应用,但是如果患者肾功能正常或仅轻度受损,病理类型较轻(如轻度系膜增生性肾炎、早期膜性肾病等),而且尿蛋白较多,无禁忌证者可试用,但无效者则应及时逐步撤去。

(四) 避免加重肾脏损害的因素

感染、劳累、妊娠及肾毒性药物(如氨基糖苷类抗生素、含马兜铃酸的中药等)均可能损伤肾脏,导致肾功能恶化,应予以避免。

【预后】

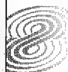
慢性肾炎病情迁延,病变均为缓慢进展,最终进展至慢性肾衰竭。病变进展速度个体差异很大,肾脏病理类型为重要因素,但也与是否重视保护肾脏、治疗是否恰当及是否避免恶化因素有关。

第四节　无症状性血尿或(和)蛋白尿

无症状性血尿或(和)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria)既往国内称为隐匿型肾小球肾炎(latent glomerulonephritis),系指无水肿、高血压及肾功能损害,而仅表现为肾小球源性血尿或(和)蛋白尿的一组肾小球疾病。

本组疾病可由多种病理类型的原发性肾小球疾病所致,但病理改变多较轻。如可见于轻微

笔记



病变性肾小球肾炎（肾小球中仅有节段性系膜细胞及基质增生）、轻度系膜增生性肾小球肾炎及局灶节段性肾小球肾炎（局灶性肾小球病，病变肾小球内节段性内皮及系膜细胞增生）等病理类型。根据免疫病理表现，又可将系膜增生性肾小球肾炎分为IgA肾病和非IgA系膜增生性肾小球肾炎（参见本篇第五章）。

对单纯性血尿患者（仅有血尿而无蛋白尿），需做相差显微镜尿红细胞形态检查和（或）尿红细胞容积分布曲线测定，以鉴别血尿来源。此外，应除外由于尿路疾病（如尿路结石、肿瘤或炎症）所致的血尿。确属肾小球源性血尿，又无水肿、高血压及肾功能减退时，即应考虑此病。以反复发作的单纯性血尿为表现者多为IgA肾病。诊断本病前还必须小心除外其他肾小球疾病的可能，如系统性疾病（狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎等）、Alport综合征早期、薄基底膜肾病及非典型的急性肾炎恢复期等。应依据临床表现、家族史和实验室检查予以鉴别，必要时需依赖肾活检方能确诊。

对无症状蛋白尿患者，需做尿蛋白定量和尿蛋白电泳以区分蛋白尿性质，必要时应做尿本周蛋白检查或尿蛋白免疫电泳。只有确定为肾小球性蛋白尿，且患者无水肿、高血压及肾功能减退时，才能考虑本病诊断。在作出诊断前还必须排除功能性蛋白尿（仅发生于剧烈运动、发热或寒冷时）、体位性蛋白尿（见于青少年，直立时脊柱前凸所致，卧床后蛋白尿消失）等生理性蛋白尿，也需小心排除其他原发性或继发性肾小球疾病（如糖尿病肾病、肾淀粉样变等）的早期或恢复期。必要时需肾活检确诊。

尿蛋白定量<1.0g/d，以白蛋白为主，而无血尿者，称为单纯性蛋白尿，一般预后良好，很少发生肾功能损害。但近年的研究显示，有小部分尿蛋白在0.5～1.0g/d的患者，肾活检病理改变并不轻微，应引起重视。

血尿伴蛋白尿患者的病情及预后一般较单纯性血尿患者稍重。

无症状性血尿或（和）蛋白尿无需特殊疗法。但应采取以下措施：①对患者应定期（至少每3～6个月1次）检查，监测尿沉渣、尿蛋白、肾功能和血压的变化，女性患者在妊娠前及其过程中更需加强监测；②保护肾功能、避免肾损伤的因素（参见本章第三节）；③对反复发作的慢性扁桃体炎与血尿、蛋白尿发作密切相关者，可待急性期过后行扁桃体摘除术；④可用中医药辨证施治。

无症状性血尿或（和）蛋白尿可长期迁延，也可呈间歇性或时而轻微时而稍重，大多数患者的肾功能可长期维持正常。但少数患者疾病转归可表现为自动痊愈或尿蛋白渐多、出现高血压和肾功能减退转成慢性肾炎。

（赵明辉）

笔记



第四章　肾病综合征

肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)诊断标准是:①尿蛋白大于3.5g/d;②血浆白蛋白低于30g/L;③水肿;④血脂升高。其中①②两项为诊断所必需。

【病因】

肾病综合征可分为原发性及继发性两大类,可由多种不同病理类型的肾小球疾病所引起(表5-4-1)。

表5-4-1　肾病综合征的分类和常见病因

分类	儿　童	青 少 年	中 老 年
原发性	微小病变型肾病	系膜增生性肾小球肾炎 微小病变型肾病 局灶节段性肾小球硬化 系膜毛细血管性肾小球肾炎	膜性肾病
继发性	过敏性紫癜肾炎 乙型肝炎病毒相关性肾炎 系统性红斑狼疮肾炎	系统性红斑狼疮肾炎 过敏性紫癜肾炎 乙型肝炎病毒相关性肾炎	糖尿病肾病 肾淀粉样变性 骨髓瘤性肾病 淋巴瘤或实体肿瘤性肾病

【病理生理】

(一)大量蛋白尿

在正常生理情况下,肾小球滤过膜具有分子屏障及电荷屏障作用,这些屏障作用受损致使原尿中蛋白含量增多,当其增多明显超过近曲小管回吸收量时,形成大量蛋白尿。在此基础上,凡是增加肾小球内压力及导致高灌注、高滤过的因素(如高血压、高蛋白饮食或大量输注血浆蛋白)均可加重尿蛋白的排出。

(二)血浆蛋白变化

肾病综合征时大量白蛋白从尿中丢失,促进肝脏代偿性合成白蛋白增加,同时由于近端肾小管摄取滤过蛋白增多,也使肾小管分解蛋白增加。当肝脏白蛋白合成增加不足以克服丢失和分解时,则出现低白蛋白血症。此外,肾病综合征患者因胃肠道黏膜水肿导致食欲减退、蛋白质摄入不足、吸收不良或丢失,也是加重低白蛋白血症的原因。

除血浆白蛋白减少外,血浆的某些免疫球蛋白(如IgG)和补体成分、抗凝及纤溶因子、金属结合蛋白及内分泌激素结合蛋白也可减少,尤其是肾小球病理损伤严重,大量蛋白尿和非选择性蛋白尿时更为显著。患者易产生感染、高凝、微量元素缺乏、内分泌紊乱和免疫功能低下等并发症。

(三)水肿

肾病性水肿发生机制详见本篇第二章。肾病综合征时低白蛋白血症、血浆胶体渗透压下降,使水分从血管腔内进入组织间隙,是造成肾病综合征水肿的基本原因。后由于肾灌注不足,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进水钠潴留。而在静水压正常、渗透压减低的末梢毛细血管,发生跨毛细血管性液体渗漏和水肿。近年研究表明,约50%患者血容量正常或增加,血浆肾素水平正常或下降,提示某些原发于肾内钠、水潴留因素在肾病综合征水肿发生机制中起一定作用。

笔记

（四）高脂血症

流行病学研究表明肾病综合征患者发生动脉硬化风险增加。高胆固醇和（或）高甘油三酯血症、血清中LDL、VLDL浓度增加，常与低蛋白血症并存。脂蛋白(a)[Lp(a)]也会增高，病情缓解时恢复正常。其发生机制与肝脏合成脂蛋白增加和脂蛋白分解减少相关，目前认为后者可能是高脂血症更为重要的原因。

【原发性肾病综合征的病理类型及其临床特征】

引起原发性肾病综合征的肾小球疾病主要病理类型有微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎及系膜毛细血管性肾小球肾炎。它们的病理及临床特征如下。

（一）微小病变型肾病

光镜下肾小球基本正常，近曲小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫病理检查阴性。特征性改变和本病的主要诊断依据为电镜下有广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合（图5-4-1，彩图5-4-2）。

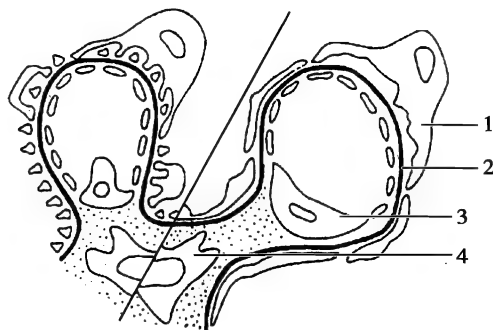


图5-4-1 微小病变型肾病示意图
左：正常肾小球 右：病变肾小球
1. 上皮细胞足突消失 2. 基底膜 3. 内皮细胞 4. 系膜细胞

微小病变型肾病约占儿童原发性肾病综合征的80%～90%，成人原发性肾病综合征约10%～20%。本病男性多于女性，儿童高发，成人发病率降低，但60岁后发病率又呈现一小高峰。典型的临床表现为肾病综合征，仅15%左右患者伴有镜下血尿。

本病约30%～40%病例可能在发病后数月内自发缓解。90%病例对糖皮质激素治疗敏感，治疗两周左右开始利尿，尿蛋白可在数周内迅速减少至阴性，血清白蛋白逐渐恢复正常水平，最终可达临床完全缓解。但本病复发率高达60%，若反复发作或长期大量蛋白尿未得到控制，本病可能转变为系膜增生性肾小球肾炎，进而转变为局灶节段性肾小球硬化。一般认为，成人的治疗缓解率和缓解后复发率均较儿童低。

（二）局灶节段性肾小球硬化

局灶节段性肾小球硬化光镜下可见病变呈局灶、节段分布，表现为受累节段的硬化（系膜基质增多、毛细血管闭塞、球囊粘连等），相应的肾小管萎缩、肾间质纤维化。免疫荧光显示IgM和C3在肾小球受累节段呈团块状沉积。电镜下可见肾小球上皮细胞足突广泛融合、基底膜塌陷，系膜基质增多，电子致密物沉积（彩图5-4-3）。

根据硬化部位及细胞增殖的特点，局灶节段性肾小球硬化可分为以下五种亚型：①经典型：硬化部位主要位于血管极周围的毛细血管袢；②塌陷型：外周毛细血管袢皱缩、塌陷，呈节段或球性分布，显著的足细胞增生肥大和空泡变性；③顶端型：硬化部位主要位于尿极；④细胞型：局灶性系膜细胞和内皮细胞增生同时可有足细胞增生、肥大和空泡变性；⑤非特殊型：无法归属上述亚型，硬化可发生于任何部位，常有系膜细胞及基质增生。其中非特殊型最为常见，约占半数以上。

该病理类型约占我国原发性肾病综合征的5%～10%。本病好发于青少年男性，多为隐匿起病，部分病例可由微小病变型肾病转变而来。大量蛋白尿及肾病综合征为其主要临床特点（发生率可达50%～75%），约3/4患者伴有血尿，部分可见肉眼血尿。本病确诊时约半数患者有高血压，约30%有肾功能减退。

多数顶端型FSGS糖皮质激素治疗有效，预后良好。塌陷型治疗反应差，进展快，多于两年内进入终末期肾病。其余各型的预后介于两者之间。过去认为FSGS对糖皮质激素治疗效果很

笔记

差，近年研究表明50%患者治疗有效，只是起效较慢，平均缓解期为4个月。肾病综合征能否缓解与预后密切相关，缓解者预后好，不缓解者6～10年超过半数进入终末期肾病。

（三）膜性肾病

光镜下可见肾小球弥漫性病变，早期仅于肾小球基底膜上皮侧见少量散在分布的嗜复红小颗粒（Masson染色）；进而有钉突形成（嗜银染色），基底膜逐渐增厚。免疫病理显示IgG和C3细颗粒状沿肾小球毛细血管壁沉积。电镜下早期可见GBM上皮侧有排列整齐的电子致密物，常伴有广泛足突融合（图5-4-4，彩图5-4-5）。

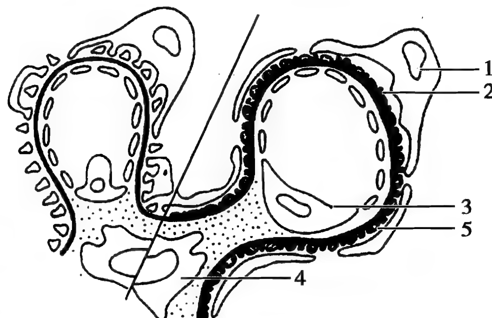


图5-4-4　膜性肾病示意图

左：正常肾小球　右：病变肾小球
1. 上皮细胞　2. 基底膜　3. 内皮细胞
4. 系膜细胞　5. 免疫复合物

本病男性多于女性，好发于中老年。通常起病隐匿，约80%表现为肾病综合征，约30%可伴有镜下血尿，一般无肉眼血尿。常在发病5～10年后逐渐出现肾功能损害。本病极易发生血栓栓塞并发症，肾静脉血栓发生率可高达40%～50%。因此，膜性肾病患者如有突发性腰痛或肋腹痛，伴血尿、蛋白尿加重，肾功能受损，应怀疑肾静脉血栓形成。如有突发性胸痛，呼吸困难，应怀疑肺栓塞。

膜性肾病约占我国原发性肾病综合征的20%。约有20%～35%患者的临床表现可自发缓解。约60%～70%的早期膜性肾病患者（尚未出现钉突）经糖皮质激素和细胞毒药物治疗后可达临床缓解。但随疾病逐渐进展，病理变化加重，疗效则较差。本病多呈缓慢进展，我国、日本和我国香港特区的研究显示，10年肾脏存活率为80%～90%，明显较西方国家预后好。

（四）系膜增生性肾小球肾炎

光镜下可见肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫增生，依其增生程度可分为轻、中、重度。免疫病理检查可将本组疾病分为IgA肾病及非IgA系膜增生性肾小球肾炎。前者以IgA沉积为主，后者以IgG或IgM沉积为主，均常伴有C3于肾小球系膜区或系膜区及毛细血管壁呈颗粒状沉积。电镜下显示系膜增生，在系膜区可见到电子致密物（图5-4-6，彩图5-4-7）。

本组疾病在我国发病率高，约占原发性肾病综合征的30%，显著高于西方国家。本病男性多于女性，好发于青少年。约50%患者有前驱感染，可于上呼吸道感染后急性起病，甚至表现为急性肾炎综合征。部分患者为隐匿起病。本组疾病中，非IgA系膜增生性肾小球肾炎患者约50%表现为肾病综合征，约70%伴有血尿；而IgA肾病患者几乎均有血尿，约15%出现肾病综合征。随肾脏病变程度由轻至重，肾功能不全及高血压的发生率逐渐增加。

本组疾病呈肾病综合征者，对糖皮质激素及细胞毒药物的治疗反应与其病理改变轻重相关，轻者疗效好，重者疗效差。

（五）系膜毛细血管性肾小球肾炎

光镜下较常见的病理改变为系膜细胞和系膜基质弥漫重度增生，可插入到肾小球基底膜（GBM）和内皮细胞之间，使毛细血管袢呈"双轨征"。免疫病理检查常见IgG和C3呈颗粒状系膜区及毛细血管壁沉积。电镜下系膜区和内皮下可见电子致密物沉积（图5-4-8，彩图5-4-9）。

该病理类型约占我国原发性肾病综合征的10%～20%。本病男性多于女性，好发于青壮年。约1/4～1/3患者常在上呼吸道感染后，表现为急性肾炎综合征；约50%～60%患者表现为肾病综合征，几乎所有患者均伴有血尿，其中少数为发作性肉眼血尿；其余少数患者表现为无症状性血尿和蛋白尿。肾功能损害、高血压及贫血出现早，病情多持续进展。50%～70%病例的血清C3持续降低，对提示本病有重要意义。

本病所致肾病综合征治疗困难，糖皮质激素及细胞毒药物治疗可能仅对部分儿童病例有

笔记

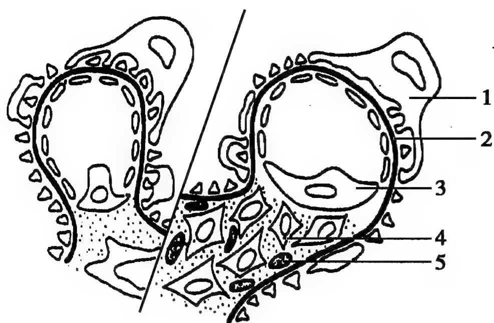


图5-4-6 系膜增生性肾小球肾炎示意图
左:正常肾小球 右:病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基底膜 3. 内皮细胞 4. 系膜细胞 5. 免疫复合物

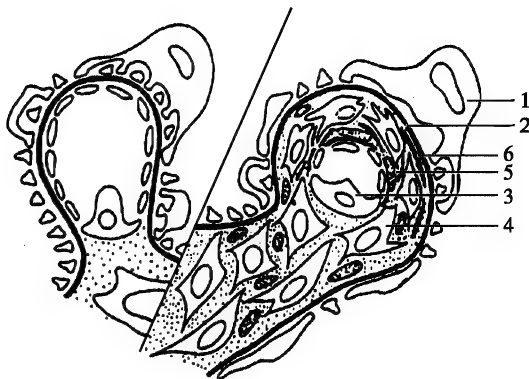


图5-4-8 系膜毛细血管性肾小球肾炎示意图
左:正常肾小球 右:病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基底膜 3. 内皮细胞 4. 系膜细胞 5. 免疫复合物 6. 基底膜样物质

效,成人疗效差。病变进展较快,发病10年后约有50%的病例进展至慢性肾衰竭。

【并发症】

(一) 感染

与蛋白质营养不良、免疫功能紊乱及应用糖皮质激素治疗有关。常见感染部位顺序为呼吸道、泌尿道及皮肤等。感染是肾病综合征的常见并发症,由于应用糖皮质激素,其感染的临床征象常不明显,尽管目前已有多种抗生素可供选择,但若治疗不及时或不彻底,感染仍是导致肾病综合征复发和疗效不佳的主要原因之一,甚至造成死亡,应予以高度重视。

(二) 血栓、栓塞并发症

由于血液浓缩(有效血容量减少)及高脂血症造成血液黏稠度增加。此外,因某些蛋白质从尿中丢失,肝代偿性合成蛋白增加,引起机体凝血、抗凝和纤溶系统失衡;加之肾病综合征时血小板过度激活、应用利尿剂和糖皮质激素等进一步加重高凝状态。因此,肾病综合征容易发生血栓、栓塞并发症,其中以肾静脉血栓最为常见,发生率约10% ~50%,其中3/4病例因慢性形成,临床并无症状;此外,肺血管血栓、栓塞,下肢静脉、下腔静脉、冠状血管血栓和脑血管血栓也不少见。血栓、栓塞并发症是直接影响肾病综合征治疗效果和预后的重要原因。

(三) 急性肾损伤

肾病综合征患者可因有效血容量不足而致肾血流量下降,诱发肾前性氮质血症。经扩容、利尿后可得到恢复。少数病例可出现急性肾损伤,尤以微小病变型肾病者居多,发生多无明显诱因,表现为少尿甚或无尿,扩容利尿无效。肾活检病理检查显示肾小球病变轻微,肾间质弥漫重度水肿,肾小管可为正常或部分细胞变性、坏死,肾小管腔内有大量蛋白管型。该急性肾损伤的机制不明,推测与肾间质高度水肿压迫肾小管和大量管型堵塞肾小管有关,即上述变化形成肾小管腔内高压,引起肾小球滤过率骤然减少,又可诱发肾小管上皮细胞损伤、坏死,从而导致急性肾损伤。

(四) 蛋白质及脂肪代谢紊乱

长期低蛋白血症可导致营养不良、小儿生长发育迟缓;免疫球蛋白减少造成机体免疫力低下,易致感染;金属结合蛋白丢失可使微量元素(铁、铜、锌等)缺乏;内分泌激素结合蛋白不足可诱发内分泌紊乱(如低T_3综合征等);药物结合蛋白减少可能影响某些药物的药代动力学(使血浆游离药物浓度增加、排泄加速),影响药物疗效。高脂血症增加血液黏稠度,促进血栓、栓塞并发症的发生,还将增加心血管系统并发症,并可促进肾小球硬化和肾小管-间质病变的发生,促进肾脏病变的慢性进展。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

诊断包括三个方面：①明确是否为肾病综合征；②确认病因：必须首先除外继发性病因和遗传性疾病（表 5-4-1），才能诊断为原发性肾病综合征；最好能进行肾活检，作出病理诊断；③判定有无并发症。

需进行鉴别诊断的继发性肾病综合征病因主要包括以下疾病。

（一）过敏性紫癜肾炎

好发于青少年，有典型的皮肤紫癜，可伴关节痛、腹痛及黑便，多在皮疹出现后 1 ~ 4 周出现血尿和（或）蛋白尿，典型皮疹有助于鉴别诊断。

（二）系统性红斑狼疮肾炎

好发于青少年和中年女性，依据多系统受损的临床表现和免疫学检查可检出多种自身抗体，一般不难明确诊断。

（三）乙型肝炎病毒相关性肾炎

多见于儿童及青少年，以蛋白尿或肾病综合征为主要临床表现，常见的病理类型为膜性肾病，其次为系膜毛细血管性肾小球肾炎等。国内依据以下三点进行诊断：①血清乙型肝炎病毒抗原阳性；②有肾小球肾炎临床表现，并可除外狼疮性肾炎等继发性肾小球肾炎；③肾活检切片中找到乙型肝炎病毒抗原。我国为乙型肝炎高发区，对有乙型肝炎患者，儿童及青少年蛋白尿或肾病综合征患者，尤其是膜性肾病，应认真排除之。

（四）糖尿病肾病

好发于中老年，肾病综合征常见于病程 10 年以上的糖尿病患者。早期可发现尿微量白蛋白排出增加，以后逐渐发展成大量蛋白尿、甚至肾病综合征的表现。糖尿病病史及特征性眼底改变有助于鉴别诊断。

（五）肾淀粉样变性

好发于中老年，肾淀粉样变性是全身多器官受累的一部分。原发性淀粉样变性主要累及心、肾、消化道（包括舌）、皮肤和神经；继发性淀粉样变性常继发于慢性化脓性感染、结核、恶性肿瘤等疾病，主要累及肾脏、肝和脾等器官。肾受累时体积增大，常呈肾病综合征。肾淀粉样变性常需肾活检确诊。

（六）骨髓瘤性肾病

好发于中老年，男性多见，患者可有多发性骨髓瘤的特征性临床表现，如骨痛、血清单株球蛋白增高、蛋白电泳 M 带及尿本周蛋白阳性，骨髓象显示浆细胞异常增生（占有核细胞的 15% 以上），并伴有质的改变。多发性骨髓瘤累及肾小球时可出现肾病综合征。上述骨髓瘤特征性表现有利于鉴别诊断。

【治疗】

（一）一般治疗

凡有严重水肿、低蛋白血症者需卧床休息。水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。

给予正常量 0.8 ~ 1.0g/（kg · d）的优质蛋白（富含必需氨基酸的动物蛋白）饮食。热量要保证充分，每日每公斤体重不应少于 126 ~ 147kJ（30 ~ 35kcal）。尽管患者丢失大量尿蛋白，但由于高蛋白饮食增加肾小球高滤过，加重蛋白尿并促进肾脏病变进展，故目前一般不再主张应用。

水肿时应低盐（<3g/d）饮食。为减轻高脂血症，应少进富含饱和脂肪酸（动物油脂）的饮食，而多吃富含多聚不饱和脂肪酸（如植物油、鱼油）及富含可溶性纤维（如燕麦、米糠及豆类）的饮食。

（二）对症治疗

1. 利尿消肿

（1）噻嗪类利尿剂：主要作用于髓袢升支厚壁段和远曲小管前段，通过抑制钠和氯的重吸

笔记

收，增加钾的排泄而利尿。常用氢氯噻嗪25mg，每日3次口服。长期服用应防止低钾、低钠血症。

（2）潴钾利尿剂：主要作用于远曲小管后段，排钠、排氯，但潴钾，适用于低钾血症的患者。单独使用时利尿作用不显著，可与噻嗪类利尿剂合用。常用氨苯蝶啶50mg，每日3次，或醛固酮拮抗剂螺内酯20mg，每日3次。长期服用需防止高钾血症，对肾功能不全患者应慎用。

（3）袢利尿剂：主要作用于髓袢升支，对钠、氯和钾的重吸收具有强力的抑制作用。常用呋塞米（速尿）20～120mg/d，或布美他尼（丁尿胺）1～5mg/d（同等剂量时，作用较呋塞米强40倍），分次口服或静脉注射。在渗透性利尿药物应用后随即给药效果更好。应用袢利尿剂时需谨防低钠血症及低钾、低氯血症性碱中毒发生。

（4）渗透性利尿剂：通过一过性提高血浆胶体渗透压，可使组织中水分回吸收入血。此外，它们又经过肾小球滤过，造成肾小管内液的高渗状态，减少水、钠的重吸收而利尿。常用不含钠的右旋糖酐40（低分子右旋糖酐）或淀粉代血浆（706代血浆），分子量均为2.5万～4.5万，250～500ml静脉点滴，隔日1次。随后加用袢利尿剂可增强利尿效果。但对少尿（尿量<400ml/d）患者应慎用此类药物，因其易与肾小管分泌的Tamm-Horsfall蛋白和肾小球滤过的白蛋白一起形成管型，阻塞肾小管，并由于其高渗作用导致肾小管上皮细胞变性、坏死，诱发"渗透性肾病"，导致急性肾损伤。

（5）提高血浆胶体渗透压：血浆或白蛋白等静脉输注可提高血浆胶体渗透压，促进组织中水分回吸收并利尿，如继而用呋塞米60～120mg加于葡萄糖溶液中缓慢静脉滴注，有时能获得良好的利尿效果。但由于输入的蛋白均将于24～48小时内由尿中排出，可引起肾小球高滤过及肾小管高代谢造成肾小球脏层及肾小管上皮细胞损伤、促进肾间质纤维化，轻者影响糖皮质激素疗效，延迟疾病缓解，重者可损害肾功能。故应严格掌握适应证，对严重低蛋白血症、高度水肿而又少尿（尿量<400ml/d）的肾病综合征患者，在必需利尿的情况下方可考虑使用，但也要避免过频过多。心力衰竭患者应慎用。

对肾病综合征患者利尿治疗的原则是不宜过快过猛，以免造成血容量不足、加重血液高黏滞倾向，诱发血栓、栓塞并发症。

2. 减少尿蛋白 持续性大量蛋白尿本身可导致肾小球高滤过、加重肾小管-间质损伤、促进肾小球硬化，是影响肾小球疾病预后的重要因素。已证实减少尿蛋白可以有效延缓肾功能的恶化。

血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），除有效控制高血压外，均可通过降低肾小球内压和直接影响肾小球基底膜对大分子的通透性，有不依赖于降低全身血压的减少尿蛋白作用。用ACEI或ARB降低尿蛋白时，所用剂量一般比常规降压剂量大，才能获得良好疗效。

3. 降脂治疗 一般而言，存在高脂血症的肾病综合征患者因其发生心血管疾病的风险增高，可以考虑给予降脂药物治疗。

（三）抑制免疫与炎症反应

1. 糖皮质激素（以下简称激素） 通过抑制免疫炎症反应，抑制醛固酮和抗利尿激素分泌，影响肾小球基底膜通透性等综合作用而发挥其利尿、消除尿蛋白的疗效。使用原则和方案是：①起始足量：常用药物为泼尼松1mg/(kg·d)，口服8周，必要时可延长至12周；②缓慢减药；足量治疗后每2～3周减原用量的10%，当减至20mg/d时病情易复发，应更加缓慢减量；③长期维持：最后以最小有效剂量（10mg/d）再维持半年左右。激素可采取全日量顿服或在维持用药期间两日量隔日一次顿服，以减轻激素的副作用。水肿严重、有肝功能损害或泼尼松疗效不佳时，可更换为甲泼尼龙（等剂量）口服或静脉滴注。因地塞米松半衰期长，副作用大，现已少用。

笔记

根据患者对糖皮质激素的治疗反应，可将其分为"激素敏感型"（用药8～12周内肾病综合

征缓解)、“激素依赖型”(激素减药到一定程度即复发)和“激素抵抗型”(激素治疗无效)三类，其各自的进一步治疗有所区别。

长期应用激素的患者可出现感染、药物性糖尿病、骨质疏松等副作用,少数病例还可能发生股骨头无菌性缺血性坏死,需加强监测,及时处理。

2. 细胞毒药物 这类药物可用于“激素依赖型”或“激素抵抗型”的患者,协同激素治疗。若无激素禁忌,一般不作为首选或单独治疗用药。

(1) 环磷酰胺:是国内外最常用的细胞毒药物,在体内被肝细胞微粒体羟化,代谢产物具有较强的免疫抑制作用。应用剂量为每日每千克体重2mg,分1~2次口服;或200mg,隔日静脉注射。累积量达6~8g后停药。主要副作用为骨髓抑制及中毒性肝损害,并可出现性腺抑制(尤其是男性)、脱发、胃肠道反应及出血性膀胱炎。

(2) 盐酸氮芥:为最早用于治疗肾病综合征的药物,治疗效果较佳。因引起注射部位血管炎或局部组织坏死及严重的胃肠道反应和严重的骨髓抑制,目前临床上较少应用。

(3) 其他:苯丁酸氮芥2mg,每日3次口服,共服用3个月,毒性较氮芥小,疗效较差。此外，硫唑嘌呤亦有使用报道,但疗效也较弱。

3. 环孢素(cyclosporin A,CsA) 属钙调神经蛋白抑制剂,能选择性抑制T辅助细胞及T细胞毒效应细胞,已作为二线药物用于治疗激素及细胞毒药物无效的难治性肾病综合征。常用量为每日每千克体重3~5mg,分两次空腹口服,服药期间需监测并维持其血浓度谷值为100~200ng/ml。服药2~3个月后缓慢减量,疗程至少一年。副作用有肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等。停药后易复发,使其广泛应用受到限制。他克莫司(tacrolimus,FK506)也属钙调神经蛋白抑制剂,但肾毒性副作用小于环孢素A。成人起始治疗剂量为0.05mg/(kg·d)，血药浓度保持在5~8ng/ml,疗程为半年至1年。

4. 麦考酚吗乙酯(mycophenolatemofetil,MMF) 在体内代谢为霉酚酸,后者为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂,抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,故而选择性抑制T、B淋巴细胞增殖及抗体形成达到治疗目的。常用量为1.5~2g/d,分2次口服,共用3~6个月,减量维持半年。已广泛用于肾移植后排斥反应,副作用相对较小。近年一些报道表明,该药对部分难治性肾病综合征有效,尽管尚缺乏大宗病例的前瞻对照研究结果,但已受到重视。

应用激素及细胞毒药物治疗肾病综合征可有多种方案,原则上应以增强疗效的同时最大限度地减少副作用为宜。对于是否应用激素治疗、疗程长短以及应否使用细胞毒药物等应结合患者肾小球病理类型、年龄、肾功能和有否相对禁忌证等情况不同而区别对待,制定个体化治疗方案。

(四) 中医药治疗

单纯中医、中药治疗肾病综合征疗效出现较缓慢,一般主张与激素及细胞毒药物联合应用。

1. 辨证施治 肾病综合征患者多辨证为脾肾两虚,可给予健脾补肾利水的方剂(如真武汤)治疗。

2. 拮抗激素及细胞毒药物副作用 久用大剂量激素常出现阴虚内热或湿热,给予滋阴降火或清热祛湿的方剂,可减轻激素副作用;激素减量过程中辅以中药温补脾肾方剂,常可减少病情反跳、巩固疗效;应用细胞毒药物时配合补益脾肾及调理脾胃的中药,可减轻骨髓抑制及胃肠反应的副作用。

3. 雷公藤总苷 10~20mg,每日3次口服,有降低尿蛋白作用,可配合激素应用。国内研究显示该药具有抑制免疫、抑制肾小球系膜细胞增生的作用,并能改善肾小球滤过膜通透性。主要副作用为性腺抑制、肝功能损害及外周血白细胞减少等,及时停药后可恢复。本药毒副作用较大,甚至可引起急性肾损伤,用时要小心监护。

(五) 并发症防治

肾病综合征的并发症是影响患者长期预后的重要因素,应积极防治。

笔记

1. 感染 通常在激素治疗时无需应用抗生素预防感染,否则不但达不到预防目的,反而可能诱发真菌二重感染。免疫增强剂(如胸腺素、转移因子及左旋咪唑等)能否预防感染尚不完全肯定。一旦发现感染,应及时选用对致病菌敏感、强效且无肾毒性的抗生素积极治疗,有明确感染灶者应尽快去除。严重感染难控制时应考虑减少或停用激素,但需视患者具体情况决定。

2. 血栓及栓塞并发症 一般认为,当血浆白蛋白低于20g/L时,提示存在高凝状态,即应开始预防性抗凝治疗。可给予肝素钠1875～3750U皮下注射,每6小时1次;或选用低分子肝素4000-5000U,皮下注射,每日1～2次,维持试管法凝血时间于正常一倍;也可服用华法林,维持凝血酶原时间国际标准化比值(INR)于1.5～2.5。抗凝同时可辅以抗血小板药,如双嘧达莫300～400mg/d,分3～4次口服,或阿司匹林75～100mg/d,口服。对已发生血栓、栓塞者应尽早(6小时内效果最佳,但3天内仍可望有效)给予尿激酶或链激酶全身或局部溶栓,同时配合抗凝治疗,抗凝药一般应持续应用半年以上。抗凝及溶栓治疗时均应避免药物过量导致出血。

3. 急性肾损伤 肾病综合征并发急性肾损伤如处理不当可危及患者生命,若及时给予正确处理,大多数患者可望恢复。可采取以下措施:①袢利尿剂:对袢利尿剂仍有效者应予以较大剂量,以冲刷阻塞的肾小管管型;②血液透析:利尿无效,并已达到透析指征者,应给血液透析以维持生命,并在补充血浆制品后适当脱水,以减轻肾间质水肿;③原发病治疗:因其病理类型多为微小病变型肾病,应予以积极治疗;④碱化尿液:可口服碳酸氢钠碱化尿液,以减少管型形成。

4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱 在肾病综合征缓解前常难以完全纠正代谢紊乱,但应调整饮食中蛋白和脂肪的量和结构(如前所述),力争将代谢紊乱的影响减少到最低限度。目前,不少药物可用于治疗蛋白质及脂肪代谢紊乱,如ACEI及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂均可减少尿蛋白;中药黄芪(30～60g/d,煎服)可促进肝脏白蛋白合成,并可能兼有减轻高脂血症的作用。降脂药物可选择降胆固醇为主的羟甲戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂,如洛伐他汀等他汀类药物;或降甘油三酯为主的氯贝丁酯类,如非诺贝特等。肾病综合征缓解后高脂血症可自然缓解,则无需再继续药物治疗。

【预后】

肾病综合征预后的个体差异很大。决定预后的主要因素包括:①病理类型。一般说来,微小病变型肾病和轻度系膜增生性肾小球肾炎的预后好。微小病变型肾病部分患者可自发缓解,治疗缓解率高,但缓解后易复发。早期膜性肾病有较高的治疗缓解率,晚期虽难以达到治疗缓解,但病情多数进展缓慢,发生肾衰竭较晚。系膜毛细血管性肾小球肾炎及重度系膜增生性肾小球肾炎疗效不佳,预后差,较快进入慢性肾衰竭。对局灶节段性肾小球硬化影响预后的最主要因素是尿蛋白程度和对治疗的反应,自然病程中无肾病综合征表现者10年肾存活率为90%,而表现为肾病综合征的患者为50%;肾病综合征中激素能使之缓解者10年肾存活率达90%以上,对激素治疗无效者相应的存活率仅为40%。②临床因素。大量蛋白尿、高血压和高血脂均可促进肾小球硬化,上述因素如长期得不到控制,则成为预后不良的重要因素。③存在反复感染、血栓栓塞并发症者常影响预后。

(付 平)

笔记



第五章　IgA 肾病

IgA 肾病(IgA nephropathy,IgAN)是指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主的原发性肾小球疾病,是肾小球源性血尿最常见的病因。为目前世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,约占全部肾活检病例的 10% ~40%、原发性肾小球疾病的 20% ~50%。亚洲地区最高,占肾活检病例的 30% ~40%;欧洲地区占 20%;北美为 10%。也是我国最常见的肾小球疾病,已成为终末期肾病(ESRD)的重要病因之一。

【发病机制】

不少 IgA 肾病患者常在呼吸道或消化道感染后发病或出现肉眼血尿,故以往强调黏膜免疫与 IgA 肾病发病机制相关。近年的研究证实:IgA 肾病患者血清中 IgA1 较正常人显著增高,肾小球系膜区沉积的 IgA 免疫复合物(IgAIC)或多聚 IgA 为 IgA1,相似于血清型 IgA,提示为骨髓源性 IgA。此外,研究还发现 IgA 肾病患者血清中 IgA1 的绞链区存在糖基化缺陷,糖基化位点减少,不易被肝脏清除,导致其与肾小球系膜细胞膜上 IgA1 Fc 受体结合力增强,提示缺陷的 IgA1 与肾小球系膜细胞 Fc 结合所产生的受体-配体效应在 IgA 肾病的发病机制中起着重要的作用,诱导系膜细胞分泌炎症因子、活化补体,导致 IgA 肾病的病理改变和临床症状。

【病理】

IgA 肾病病理变化多种多样,病变程度轻重不一,可涉及肾小球肾炎几乎所有的病理类型:轻微病变性肾小球肾炎、局灶增生性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎、新月体性肾小球肾炎、局灶性节段性肾小球硬化和增生硬化性肾小球肾炎等。目前广泛采用 IgA 肾病牛津分型,具体内容涵盖:系膜细胞增生(M0/1)、内皮细胞增生(E0/1)、节段性硬化或粘连(S0/1)及肾小管萎缩或肾间质纤维化(T0/1/2)等四项主要病理指标。

免疫荧光以 IgA 为主呈颗粒样或团块样在肾小球系膜区分布,伴或不伴毛细血管袢分布,常伴有 C3 沉积,一般无 C1q、C4 沉积。也可有 IgG、IgM 沉积,与 IgA 的分布相似,但强度较弱。

电镜下可见电子致密物主要沉积于系膜区,有时呈巨大团块样,具有重要辅助诊断价值。

【临床表现】

可包含原发性肾小球疾病的各种临床表现,血尿最常见。

好发于青少年,男性多见。起病前多有感染,常为上呼吸道感染(咽炎、扁桃体炎),其次为消化道、肺部和泌尿道感染。部分患者常在上呼吸道感染后(24 ~72 小时,偶可更短)出现突发性肉眼血尿,持续数小时至数日。肉眼血尿发作后,尿红细胞可消失,也可转为镜下血尿;少数患者肉眼血尿可反复发作。

上述典型病例呈伴或不伴轻度蛋白尿,无水肿、高血压和肾功能减退,临床称之为无症状性血尿和(或)蛋白尿,详见本篇第三章第四节,约占 IgA 肾病的 60% ~70%。

反复发作肉眼血尿患者发作间期可有持续尿检异常,但尿蛋白一般<1.5g/24h,最多不超过 2.0g/24h。无明显低蛋白血症,肾功能正常或轻度异常。

少数肉眼血尿发作的 IgA 肾病患者(<5%)可合并急性肾衰竭(ARF),肾活检呈弥漫性新月体形成或伴肾小球毛细血管袢坏死,或肾小管腔内有大量红细胞管型,肾功能进行性恶化,可合并高血压,血肌酐升高。

国内报道 IgA 肾病表现肾病综合征者显著高于国外报道,约为 10% ~20%,大量蛋白尿和水肿为主要表现。治疗反应及预后与病理改变程度有关。

IgA 肾病早期高血压并不常见(<5% ~10%),随着病程延长高血压发生率增高,部分 IgA 肾

笔记

病患者可呈恶性高血压，为继发性肾实质性恶性高血压的最常见病因之一。

【实验室检查】

尿沉渣检查常显示尿红细胞增多，相差显微镜显示变形红细胞为主，提示肾小球源性血尿，但有时可见到混合性血尿。尿蛋白可阴性，少数患者呈大量蛋白尿（>3.5g/d）。血清 IgA 升高者可达 30% ~50%。

【诊断与鉴别诊断】

本病诊断依靠肾活检免疫病理学检查，即肾小球系膜区或伴毛细血管壁 IgA 为主的免疫球蛋白呈颗粒样或团块样沉积。诊断原发性 IgA 肾病时，必须排除肝硬化、过敏性紫癜等继发性 IgA 沉积的疾病后方可成立。

【鉴别诊断】

（一）链球菌感染后急性肾小球肾炎

应与呈现急性肾炎综合征的 IgA 肾病相鉴别，前者潜伏期长，有自愈倾向；后者潜伏期短，病情反复，并结合实验室检查（如血 IgA、C3、ASO）可与其鉴别。

（二）薄基底膜肾病

多为持续性镜下血尿，常有阳性血尿家族史，肾脏免疫病理显示 IgA 阴性，电镜下弥漫性肾小球基底膜变薄。一般不难鉴别。

（三）继发性 IgA 沉积为主的肾小球疾病

1. 过敏性紫癜肾炎 肾脏病理改变与 IgA 肾病相似，但前者常有典型的肾外表现，如皮肤紫癜、关节肿痛、腹痛和黑便等，可鉴别。

2. 慢性酒精性肝硬化 50% ~90% 的酒精性肝硬化患者肾组织可显示以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积，但仅少数患者有肾脏累及的表现。与 IgA 肾病鉴别主要依据肝硬化存在。

【治疗与预后】

IgA 肾病是肾脏免疫病理一致，但临床表现、病理改变和预后变异甚大的原发性肾小球疾病，其治疗则应根据不同的临床表现、病理类型和程度等综合给予合理治疗。

（一）单纯镜下血尿

一般无特殊治疗，避免劳累、预防感冒和避免使用肾毒性药物。此类患者一般预后较好，肾功能可较长期地维持在正常范围。

（二）蛋白尿

建议 ACEI 或 ARB 治疗并逐渐增加至可耐受的剂量，以使尿蛋白<1g/d，延缓肾功能进展。经过 3 ~6 个月优化支持治疗（包括服 ACEI/ARB 和控制血压）后，如尿蛋白仍持续>1g/d 且 GFR>50ml/（min · 1.73m^2）的患者，使用糖皮质激素治疗，必要时加用其他免疫抑制剂。大量蛋白尿长期得不到控制者，常进展至慢性肾衰竭，预后较差。

（三）肾病综合征

IgA 肾病表现肾病综合征的不多，有些病例可能同时合并微小病变，具体治疗参见本篇第四章。

（四）急性肾衰竭

IgA 肾病表现为急性肾衰竭，主要为新月体性肾炎或伴毛细血管袢坏死以及红细胞管型阻塞肾小管所致。

肾活检病理学检查显示以 IgA 沉积为主的新月体性肾炎或伴毛细血管袢坏死，临床上常呈肾功能急剧恶化。如病理显示主要为细胞性新月体伴肾功能迅速恶化，可予以糖皮质激素及免疫抑制剂（如环磷酰胺、硫唑嘌呤、骁悉等）治疗，若患者已达到透析指征，应给予透析治疗。该类患者预后较差。

笔记

红细胞管型阻塞肾小管引起的急性肾衰竭，给予支持治疗，必要时给予透析治疗，大多数自

发缓解。

（五）慢性肾小球肾炎

可参照一般慢性肾炎治疗原则（见本篇第三章第三节），以延缓肾功能恶化为主要治疗目的。合并高血压者（包括恶性高血压），应积极控制血压达标（<130/80mmHg）。

近年的部分研究显示，富含长链 ω-3 多聚不饱和脂肪酸的鱼油，服用 6 个月 ~2 年有延缓 IgA 肾病肾功能恶化和减少尿蛋白的作用，但尚待更多研究进一步验证。

（顾 勇）

笔记



第六章　继发性肾病

继发性肾病是指由全身系统性疾病导致的肾脏损害，包括肾小球疾病、肾小管-间质疾病及肾血管疾病等。临床表现除原发病表现外，可出现血尿和（或）蛋白尿、水肿、高血压，伴或不伴肾功能受损。近年来由于生活方式改变、人口老龄化及环境因素等，继发性肾病患病率有增加趋势。本章仅介绍狼疮性肾炎和糖尿病肾病。

第一节　狼疮性肾炎

狼疮性肾炎（lupus nephritis）是系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）的肾脏损害。约50%以上SLE患者有肾损害的临床表现，肾活检显示肾脏受累几乎为100%。肾衰竭是SLE患者死亡的常见原因。

【发病机制】

免疫复合物（immune complex，IC）形成与沉积是引起SLE肾脏损害的主要机制。循环中抗dsDNA等抗体与相应抗原结合形成免疫复合物后，沉积于肾小球；或者循环中抗dsDNA抗体与dsDNA相结合后，介导核小体（nucleosome）通过电荷吸引种植于肾小球，或循环中抗dsDNA抗体与肾小球内在抗原发生交叉反应形成原位免疫复合物。无论是循环的免疫复合物沉积于肾小球或原位形成的免疫复合物，两者均能激活补体，引起炎性细胞浸润、凝血因子活化及炎症介质释放，导致肾脏损伤。

【病理】

狼疮性肾炎病理表现多种多样，2003年国际肾脏病协会（ISN）及肾脏病理学会工作组（RPS）进行了狼疮性肾炎的病理分型，见表5-6-1。

表5-6-1　狼疮性肾炎病理分型

病理分型	病理表现
Ⅰ型	系膜轻微病变性狼疮性肾炎，光镜下正常，免疫荧光可见系膜区免疫复合物沉积
Ⅱ型	系膜增生性狼疮性肾炎，系膜细胞增生伴系膜区免疫复合物沉积
Ⅲ型	局灶性狼疮性肾炎（累及<50%肾小球）
Ⅲ(A)型	活动性病变：局灶增生性
Ⅲ(A/C)型	活动性伴慢性病变：局灶增生硬化性
Ⅲ(C)型	局灶硬化性
Ⅳ型	弥漫性狼疮性肾炎（累及≥50%肾小球）。S(A)：节段增生性；G(A)：球性增生性；S(A/C)：节段增生和硬化性；G(A/C)：球性增生和硬化性；S(C)：节段硬化性；G(C)：球性硬化性
Ⅴ型	膜性狼疮性肾炎，可以合并发生Ⅲ型或Ⅳ型，也可伴有终末期硬化性狼疮性肾炎
Ⅵ型	终末期硬化性狼疮性肾炎，≥90%肾小球呈球性硬化

狼疮性肾炎除累及肾小球外，肾小管-间质和血管也常受累。有间质或血管病变的患者肾脏受损往往较重，预后较差。狼疮性肾炎患者典型的肾小球免疫病理表现为IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q均阳性，称为“满堂亮（full house）”。狼疮性肾炎自身病变的进展或经适当治疗后可发生病

笔记

理类型的改变。

【临床表现】

肾外表现详见 SLE 章节。狼疮性肾炎的肾脏表现有很大差异，可为无症状性蛋白尿和(或)血尿，或表现为高血压、肾病综合征、急进性肾炎综合征等，病情可逐渐进展，晚期发生尿毒症，个别患者首诊即为慢性肾衰竭。

(一) 蛋白尿

是狼疮性肾炎最常见的临床表现，轻重不一，除Ⅰ型外，其他病理类型均有蛋白尿，大量蛋白尿常见于重度增生性和(或)膜性狼疮性肾炎，少部分Ⅱ型和Ⅲ型狼疮性肾炎患者也可表现为肾病综合征。

(二) 血尿

以镜下血尿多见，持续肉眼血尿或大量镜下血尿主要见于肾小球出现毛细血管袢坏死、有较多新月体形成的患者。

(三) 管型尿

1/3 患者尿液中出现管型，且主要为颗粒管型。红细胞管型常见于严重增生性狼疮性肾炎。

(四) 高血压

部分狼疮性肾炎患者可出现高血压，且与肾脏病变程度有关，当存在肾内血管病变时，高血压更常见，甚至发生恶性高血压。

(五) 肾衰竭

出现肾小球弥漫性新月体形成、毛细血管袢内广泛血栓、非炎症坏死性血管病变、急性间质性肾炎等病理改变的狼疮性肾炎患者，可并发急性肾衰竭。血清抗磷脂抗体阳性患者易并发血栓，加剧肾功能恶化。患者病情未有效控制时，则可进入慢性肾衰竭，多见于Ⅳ型、Ⅴ型+Ⅲ型及Ⅴ型+Ⅳ型狼疮性肾炎。

【实验室和其他检查】

详见系统性红斑狼疮章节。尿蛋白和尿红细胞的变化、补体水平、某些自身抗体滴度与狼疮性肾炎的活动和缓解密切相关。肾活检病理改变及活动性评价对狼疮性肾炎的诊断、治疗和判断预后有较大价值，见表 5-6-2。

表 5-6-2　狼疮性肾炎病理改变的活动性评价

	活动性病变	慢性化病变
肾小球病变	细胞增生	肾小球硬化
	纤维素样坏死	纤维性新月体
	多形核细胞浸润/核碎裂	陈旧性球囊粘连
	细胞性新月体	
	微血栓	
	白金耳样改变	
	苏木素小体	
肾小管-间质病变	单个核细胞浸润	间质纤维化
	肾小管坏死	肾小管萎缩
	水肿	
血管病变	纤维素样坏死	血管硬化

【诊断和鉴别诊断】

在确诊为 SLE 的基础上，有肾脏损害表现，如持续性蛋白尿(>0.5g/d，或>+++)或管型(可

笔记

为红细胞、血红蛋白、颗粒等)，则可诊断为狼疮性肾炎。狼疮性肾炎易误诊为原发性肾小球疾病，通过认真检查有无多系统、多器官受累表现，多次检查血清 ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体等可资鉴别。

【治疗】

目前狼疮性肾炎尚无统一的治疗方案，以控制狼疮活动、阻止肾脏病变进展、最大限度地降低药物治疗的副作用为主要目的。应根据临床表现、病理特征及疾病活动程度制定个体化治疗方案，同时应重视其肾外损害。

轻度肾脏损害:尿蛋白<1g/d,尿沉渣无活动性变化，血压、肾功能正常，病理表现为Ⅰ型或Ⅱ型者仅给予对症治疗，无需特殊处理，但要注意控制肾外狼疮病变活动。

局灶增生性狼疮性肾炎:无临床和严重组织学病变活动的Ⅲ型患者，可继续给予对症治疗或小剂量糖皮质激素和(或)环磷酰胺，以控制狼疮性肾炎活动，阻止病理类型进展。如有弥漫性节段性肾损害、大量蛋白尿、活动性尿沉渣(主要指明显血尿)和血肌酐升高者，治疗同弥漫增殖性狼疮性肾炎。

膜性狼疮性肾炎(Ⅴ型):表现为无症状蛋白尿和肾功能稳定者可给予对症治疗，控制肾外表现;肾病综合征者则需使用大剂量糖皮质激素 1mg/(kg·d)联合免疫抑制剂如环磷酰胺或硫唑嘌呤治疗。环孢素 A 和他克莫司也可用于膜性狼疮性肾炎治疗，但应注意其潜在的肾毒性。

弥漫增殖性(Ⅳ型)和严重局灶增殖性(Ⅲ型)狼疮性肾炎:应给予积极的治疗，对处于急性期，病情明显活动的患者，应先给予诱导疗法，待病情稳定，疾病活动得到控制后转入维持治疗。活动性Ⅳ型狼疮性肾炎伴近期内肾功能显著恶化者，可使用甲泼尼龙 15mg/(kg·d)静脉滴注冲击治疗，1 次/日，3 次为一疗程。一般不超过 3 个疗程。冲击后常规激素治疗，泼尼松 1mg/(kg·d)×8 周，此后逐渐减量，直至 5~10mg/d 维持。目前认为，环磷酰胺冲击(每月 0.5~1g/m^2，共 6 个月)联合静脉应用甲泼尼龙(1g/m^2)是治疗重症狼疮性肾炎，防止进展至肾衰竭的最佳治疗方案。对大剂量激素及环磷酰胺治疗无效或不能耐受的患者，可用环孢素或吗替麦考酚酯，常与中小剂量泼尼龙联合使用。吗替麦考酚酯(1.5~2.0g/d，分 2 次口服)诱导重症狼疮性肾炎缓解同样有效。6 个月诱导阶段后，维持治疗采用吗替麦考酚酯(0.5~1.0g/d，分 2 次口服)或硫唑嘌呤[1~3mg/(kg·d)]，比持续静脉应用环磷酰胺药物毒性较小。

此型中临床表现较轻者是否给予免疫抑制治疗尚有争议，一般认为低剂量糖皮质激素和(或)细胞毒药物可防止肾功能进一步受损。

【预后】

狼疮性肾炎治疗后虽能缓解，但易复发，且有病情逐渐加重的趋势。近年来由于对狼疮性肾炎诊断水平的不断提高，轻型病例的早期发现以及糖皮质激素和细胞毒药物的合理应用，预后有明显改善，狼疮性肾炎患者 10 年存活率已提高到 80%~90%。

第二节 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy，DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一。无论是 1 型还是 2 型糖尿病，30%~40%的患者可出现肾脏损害，而 2 型糖尿病中约 5%的患者在被诊断为糖尿病的同时就已存在糖尿病的肾脏损害。

【发病机制】

(一) 糖代谢异常

在糖尿病状态下，肝脏、肌肉、脑等出现糖代谢严重障碍，而肾脏、神经、眼等的组织/器官糖代谢明显增强，此时约 50%的葡萄糖在肾脏代谢，一方面缓解了机体发生酮症酸中毒、高渗性昏迷等;另一方面也加重了肾脏的糖负荷。在高糖时肾脏代谢葡萄糖增多的主要原因是:①肾细

笔记

胞葡萄糖转运体1(Glut 1)活性增强以及肾组织细胞胰岛素受体的数目、亲和力增加;②细胞内高糖引起各种损伤介质如IGF-1、TGF-β1、Ang Ⅱ等产生过多,又促进Glut 1的活性增强,使更多葡萄糖进入细胞内;③高血糖导致活性氧产生增加;④多元醇途径的活化,二酰甘油-蛋白激酶C(PKC)途径激活,氨基己醣途径改变;⑤蛋白质非酶糖基化(蛋白质糖基化终末产物)增加。以上途径共同参与了糖尿病肾病及其他微血管病变的进展。

(二)肾脏血流动力学改变

肾小球高灌注、高压力和高滤过在糖尿病肾病的发生中起关键作用。肾小球体积增大、毛细血管表面积增加,导致肾小球血流量及毛细血管压力升高、蛋白尿生成。肾脏局部RAS兴奋,PKC、血管内皮生长因子(VEGF)等进一步激活加重了疾病的发展。

(三)氧化应激

糖尿病状态下,过多的葡萄糖自生氧化,造成线粒体过度负荷,导致反应性氧化物质(ROS)产生过多;另一方面机体抗氧化能力下降,细胞NADPH量不足,使ROS在体内过多积聚。过多的ROS损害多种正常蛋白质、脂质、核酸等,最终通过激活一些重要信号分子,包括ERK、P38、JNK/SARK以及NF-κB等,诱导多种损伤介质,加重肾脏损害。ROS的高表达可促进肾小球细胞外基质合成增多、降解减少,导致小球纤维化;ROS也可以促进间质的细胞外基质降解,造成上皮细胞黏附性消失,小管基底膜破坏和间质细胞浸润增加,导致小管间质纤维化。

(四)细胞因子的作用

细胞因子通过自分泌、旁分泌和和内分泌途径而发挥作用,参与糖尿病肾病的发生发展。如转化生长因子β_1($TGF\beta_1$)、结缔组织生长因子(CTGF)、血管紧张素Ⅱ、VEGF、内皮素(ET)、前列腺素(PG)及一氧化氮(NO)等。由于这些因子同样参与了非糖尿病肾脏疾病的发病,因此它们并非糖尿病肾病所特有。

(五)遗传因素

目前认为糖尿病肾病是一个多基因病,遗传因素在决定糖尿病肾病易感性方面起着重要作用。

【病理】

光镜下早期可见肾小球肥大,肾小球基底膜轻度增厚,系膜区轻度增宽。随着病情进展,肾小球基底膜弥漫增厚,基质增生,形成典型的K-W结节,称为结节性肾小球硬化症。部分患者无明显结节,称为弥漫性肾小球硬化症。并常可见内皮下纤维蛋白帽、球囊滴、小动脉透明样变,伴随肾小管萎缩、近端肾小管上皮细胞空泡变性、肾乳头坏死及间质炎症细胞浸润等。

免疫荧光检查可见沿肾小球毛细血管袢、肾小管和肾小球基底膜弥散的线状IgG沉积,还可伴有IgM、补体C3等沉积。

电镜下,早期肾小球基底膜不规则增厚,系膜区扩大,基质增多,晚期则形成结节状,这与光镜下所见的K-W结节吻合。渗出性病灶可显示为微细颗粒状电子致密物,还可见足突融合等。

【临床表现与分期】

糖尿病肾病的临床表现根据疾病所处的不同阶段有所差异,主要表现为不同程度蛋白尿及肾功能的进行性减退。由于1型糖尿病发病起始较明确,与2型糖尿病相比,高血压、动脉粥样硬化等的并发症较少,目前还是根据1型糖尿病的临床过程予以分期。

具体分期如下:

Ⅰ期:临床无肾病表现,仅有血流动力学改变,此时肾小球滤过率升高,肾脏体积增大,小球和小管肥大,可有一过性微量蛋白尿,特别是在运动、应急、血糖控制不良等情况下出现。1型糖尿病可无高血压,而2型糖尿病则可出现高血压。

Ⅱ期:出现持续性微量白蛋白尿,大多数患者肾小球滤过率正常或升高,临床无明显自觉症

笔记

状。肾脏病理已出现肾小球/肾小管基底膜增厚、系膜区增宽等。

Ⅲ期:已有明显的临床表现,蛋白尿/白蛋白尿明显增加(尿白蛋白排泄率>200mg/24h,蛋白尿>500mg/24h),部分患者可有轻度血压升高,GFR开始下降,但血肌酐尚在正常范围。肾脏病理出现局灶/弥漫性硬化,出现K-W结节、入/出球小动脉透明样变等。

Ⅳ期:出现大量蛋白尿,达肾病综合征程度并出现相关症状;肾功能持续减退直至终末期肾衰竭。高血压明显加重。同时合并糖尿病其他微血管并发症,如视网膜病变、周围血管病变等。

2型糖尿病肾损害的过程与1型糖尿病基本相似,只是高血压出现早、发生率更高,其他并发症更多。

糖尿病肾病的其他临床表现尚可有:Ⅳ型肾小管酸中毒,特别是在RAS抑制的情况下更要小心;易发生尿路感染;单侧/双侧肾动脉狭窄;梗阻性肾病(神经源性膀胱);肾乳头坏死等。

【诊断与鉴别诊断】

糖尿病肾病的临床表现和实验室检查并没有特异性改变。对于1型糖尿病患者在发病后5年,2型糖尿病患者在确诊的同时,出现持续的微量白蛋白尿,就应怀疑糖尿病肾病的存在。如果病程更长,临床表现为蛋白尿,甚至出现大量蛋白尿或肾病综合征,同时合并有糖尿病的其他并发症,如糖尿病眼底病变,就应考虑糖尿病肾病。

如果出现下列情况,虽然有明确的糖尿病史,也应考虑糖尿病合并其他慢性肾脏病的可能:①无糖尿病视网膜病变;②肾小球滤过率在短期内快速下降;③短期内蛋白尿明显增加,或表现为肾病综合征;④顽固性高血压;⑤尿沉渣镜检可见红细胞(畸形红细胞、多形性细胞管型);⑥存在其他系统的症状和体征。肾穿刺病理检查有助明确诊断。

【治疗】

糖尿病肾病的治疗主要包括早期干预各种危险因素等措施以及终末期肾病的肾脏替代治疗。

(一)饮食治疗

早期应限制蛋白质摄入量。对于肾功能正常患者,给予蛋白质0.8g/(kg·d)。对已有大量蛋白尿、水肿、肾功能不全患者给予蛋白质0.6g/(kg·d),以动物蛋白质为主。透析患者、儿童及孕妇,不宜过度限制蛋白质摄入。为防止营养不良的发生,应保证给予足够的热量,具体参见第七篇糖尿病章节。

(二)控制血糖

糖尿病肾病患者糖化血红蛋白应控制在7%以下。临床常用的口服降糖药物包括六大类:①磺酰脲类;②双胍类;③噻唑烷二酮类;④α-葡萄糖苷酶抑制剂;⑤格列奈类药;⑥二肽基肽酶4抑制剂。对于肾功能正常的患者,降糖药的使用主要根据患者胰岛的功能、血糖增高的特点以及是否存在肥胖来选择。当出现肾功能异常时,避免使用磺酰脲类和双胍类药物,应选用较少经肾排泄的药物,如阿卡波糖、吡格列酮等,但磺酰脲类中的格列喹酮仍可使用。中晚期患者建议停用所有口服降糖药,使用胰岛素。

(三)控制血压

应将血压控制在≤130/80mmHg。降压药物中以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)作为首选药物。血压控制不佳的患者,可加用钙通道阻滞剂(CCB)、利尿剂、β-受体拮抗剂等。在应用ACEI、ARB过程中要注意观察患者肾功能,血清钾及血容量的变化,对伴有肾动脉狭窄的患者要慎用或禁用。

(四)调脂治疗

调脂治疗目标为:总胆固醇<4.5mmol/L,LDL<2.5mmol/L,TG<1.5mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇>1.1mmol/L。

对于以血清总胆固醇增高为主的高脂血症,首选他汀类降脂药物。以甘油三酯增高为主的

笔记

患者选用纤维酸衍生物类药物治疗。在药物治疗的基础上,应配合饮食治疗,少食动物脂肪,多食富含多聚不饱和脂肪酸的食物。

(五) 并发症治疗

对于已并发高血压、动脉粥样硬化、心脑血管病、其他微血管病、神经病变和营养不良的患者应给予相应处理,保护肾功能。尽量避免使用肾毒性药物。

(六) 透析和移植

当肾小球滤过率<15ml/min,或伴有不易控制的心力衰竭、严重胃肠道症状、高血压等,应根据条件选用透析(血透或腹透)、肾移植或胰肾联合移植。

【预后】

影响糖尿病肾病预后的因素主要包括糖尿病类型、蛋白尿程度、肾功能、高血脂、高血压、动脉粥样硬化等病变的严重性。糖尿病肾病通常预后不佳。

(李英　顾勇)

笔记



第七章 间质性肾炎

第一节 急性间质性肾炎

急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis,AIN)又称急性肾小管-间质性肾炎,是一组以肾间质炎性细胞浸润及肾小管变性为主要病理表现的急性肾脏病。常见病因有药物过敏、感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病及病因不明等。下文仅讨论药物过敏性 AIN。

【病因及发病机制】

很多药物可引起 AIN,以抗生素、磺胺、非甾体类抗炎药、抗惊厥药等最为常见。药物(半抗原)与机体组织蛋白(载体)结合,诱发机体超敏反应(包括细胞及体液免疫反应),导致肾小管-间质炎症。某些头孢菌素类抗生素可抑制肾小管上皮细胞内线粒体功能,造成细胞"呼吸窘迫"。由非甾体类抗炎药引起者,同时可导致肾小球微小病变。

【病理】

光镜检查可见肾间质水肿,弥漫性淋巴细胞及单核细胞浸润,散在嗜酸性粒细胞浸润,并偶见肉芽肿。肾小管上皮细胞呈严重空泡及颗粒变性,刷状缘脱落,管腔扩张。而肾小球及肾血管正常。免疫荧光检查多阴性,由甲氧苯青霉素引起者有时可见 IgG 及 C3 沿肾小管基底膜呈线样沉积。电镜除进一步证实光镜所见外,在非甾体类抗炎药引起肾小球微小病变时,还可见肾小球脏层上皮细胞足突广泛融合。

【临床表现】

(一)全身过敏表现

药物过敏性 AIN 常有较为典型的病程:在使用致病药物数日或数周后出现尿检异常、肾功能损伤,尿量可减少或无变化,腰痛,一般无高血压和水肿,常伴有全身过敏症状,常见皮疹、发热及外周血嗜酸性粒细胞增多,有时还可见关节痛或淋巴结肿大。但是,由非甾体类抗炎药引起者全身过敏表现常不明显。

(二)尿化验异常

常出现无菌性白细胞尿(可伴白细胞管型,早期还可发现嗜酸性粒细胞尿)、血尿及蛋白尿。蛋白尿多为轻度,但是,非甾体类抗炎药引起肾小球微小病变时,却可出现大量蛋白尿(>3.5g/d),呈肾病综合征表现。肾小管功能异常则根据累及小管的部位及程度不同而表现不同,可有肾性糖尿、肾小管酸中毒、低渗尿、Fanconi 综合征等。

(三)肾功能损害

常出现少尿或非少尿性急性肾衰竭,并常因肾小管功能损害出现肾性糖尿、低比重及低渗透压尿。

【诊断】

典型病例有:①近期用药史;②药物过敏表现;③尿检异常;④肾小管及肾小球功能损害。一般认为有上述表现中前两条,再加上后两条中任何一条,即可临床诊断本病。但是,非典型病例(尤其是由非甾体类抗炎药致病者)必须依靠肾穿刺病理检查确诊。

【治疗】

(一)停用致敏药物

去除过敏原后,多数轻症病例即可自行缓解。

笔记

（二）免疫抑制治疗

药物过敏性 AIN 重症病例可使用糖皮质激素（如泼尼松每日 30～40mg，病情好转后逐渐减量，共服 2～3 个月）。自身免疫性疾病、药物变态反应等免疫因素介导的间质性肾炎，可给予激素及免疫抑制剂治疗。

（三）透析治疗

血肌酐明显升高或合并高血钾、心衰、肺水肿等有血液净化指征者，应行血液净化治疗。

第二节　慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎（chronic interstitial nephritis，CIN）又称慢性肾小管-间质性肾炎，是一组以肾间质纤维化及肾小管萎缩为主要病理表现的慢性肾脏病。

【病因及发病机制】

CIN 病因多种多样，常见病因有：①中药（含马兜铃酸药物，如关木通、广防己、青木香等）；②西药（如镇痛药、环孢素 A 等）；③重金属（如铅、镉、砷等）；④放射线；⑤其他（如巴尔干肾病）。CIN 的发病机制也非单一性，毒性反应可能为更常见因素。止痛剂代谢产物在肾髓质中高度浓缩，直接损害肾小管上皮细胞膜，引起肾小管间质慢性炎症。内源性毒素如轻链等对近端肾小管上皮细胞也有一定的毒性。毒物刺激肾小管上皮细胞和（或）肾间质成纤维细胞释放炎症介质及促纤维化物质导致 CIN。

【病理】

肾脏常萎缩。光镜下肾间质呈多灶状或大片状纤维化，伴或不伴淋巴及单核细胞浸润，肾小管萎缩乃至消失，肾小球出现缺血性皱缩或硬化。免疫荧光检查阴性。电镜检查在肾间质中可见大量胶原纤维束。

【临床表现】

本病多缓慢隐袭进展，首先出现肾小管功能损害。远端肾小管浓缩功能障碍，出现夜尿多、低比重及低渗透压尿；近端肾小管重吸收功能障碍可出现肾性糖尿乃至 Fanconi 综合征（见本篇第九章）；远端或近端肾小管酸化功能障碍，均可出现肾小管酸中毒（见本篇第九章）。而后，肾小球功能也受损，早期肌酐清除率下降，随之血清肌酐逐渐升高，直至进入终末期肾病，出现慢性肾衰竭的症状，如恶心、呕吐、厌食等，患者肾脏缩小（两肾缩小程度可不一致），出现肾性贫血及高血压。患者尿常规变化轻微，仅有轻度蛋白尿，少量红、白细胞及管型。

【诊断】

据临床表现可高度疑诊，确诊仍需病理检查。慢性间质性肾炎需要根据病史和临床病理特征进一步明确病因。

【治疗】

对早期 CIN 病例，应积极去除病因，控制感染、及时停用致敏药物、处理原发病。如出现慢性肾衰竭，应予非透析保守治疗，以延缓肾损害进展；若已进入终末期则应进行肾脏替代治疗（见本篇第十四章）。对并发的肾小管酸中毒、肾性贫血及高血压，应使用碳酸氢钠或枸橼酸合剂纠正酸中毒，促红细胞生成素纠正贫血及降压治疗。

（顾　勇）

笔记



第八章 尿路感染

尿路感染(urinary tract infection,UTI)简称尿感,是指各种病原微生物在尿路中生长、繁殖而引起的炎症性疾病,多见于育龄期妇女、老年人、免疫力低下及尿路畸形者。本章主要叙述由细菌引起的尿路感染。

根据感染发生部位可分为上尿路感染和下尿路感染,前者系指肾盂肾炎(pyelonephritis),后者主要指膀胱炎。肾盂肾炎、膀胱炎又有急性和慢性之分。根据有无尿路结构或功能的异常,又可分为复杂性和非复杂性尿感。复杂性尿感是指伴有尿路引流不畅、结石、畸形、膀胱-输尿管反流等结构或功能的异常,或在慢性肾实质性疾病基础上发生的尿路感染。不伴有上述情况者称为非复杂性尿感。

【病因和发病机制】

(一)病原微生物

革兰阴性杆菌为尿路感染最常见致病菌,其中以大肠埃希菌最为常见,约占全部尿路感染的85%,其次为克雷伯杆菌、变形杆菌、柠檬酸杆菌属等。约5%~15%的尿路感染由革兰阳性细菌引起,主要是肠球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌。大肠埃希菌最常见于无症状性细菌尿、非复杂性尿路感染或首次发生的尿路感染。医院内感染、复杂性或复发性尿感、尿路器械检查后发生的尿感,则多为肠球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌所致。其中变形杆菌常见于伴有尿路结石者,铜绿假单胞菌多见于尿路器械检查后,金黄色葡萄球菌则常见于血源性尿感。腺病毒可以在儿童和一些年轻人中引起急性出血性膀胱炎,甚至引起流行。此外,结核分枝杆菌、衣原体、真菌等也可导致尿路感染。近年来,由于抗生素和免疫抑制剂的广泛应用,革兰阳性菌和真菌性尿感增多,耐药甚至耐多药现象呈增加趋势。

(二)发病机制

1. 感染途径

(1)上行感染:病原菌经由尿道上行至膀胱,甚至输尿管、肾盂引起的感染称为上行感染,约占尿路感染的95%。正常情况下前尿道和尿道口周围定居着少量细菌,如链球菌、乳酸菌、葡萄球菌和类白喉杆菌等,并不致病。某些因素如性生活、尿路梗阻、医源性操作、生殖器感染等可导致上行感染的发生。

(2)血行感染:指病原菌通过血运到达肾脏和尿路其他部位引起的感染。此种感染途径少见,不足2%。多发生于患有慢性疾病或接受免疫抑制剂治疗的患者。常见的病原菌有金黄色葡萄球菌、沙门菌属、假单胞菌属和白色念珠菌属等。

(3)直接感染:泌尿系统周围器官、组织发生感染时,病原菌偶可直接侵入到泌尿系统导致感染。

(4)淋巴道感染:盆腔和下腹部的器官感染时,病原菌可从淋巴道感染泌尿系统,但罕见。

2. 机体防御功能 正常情况下,进入膀胱的细菌很快被清除,是否发生尿路感染除与细菌的数量、毒力有关外,还取决于机体的防御功能。机体的防御机制包括:①排尿的冲刷作用;②尿道和膀胱黏膜的抗菌能力;③尿液中高浓度尿素、高渗透压和低pH值等;④前列腺分泌物中含有的抗菌成分;⑤感染出现后,白细胞很快进入膀胱上皮组织和尿液中,起清除细菌的作用;⑥输尿管膀胱连接处的活瓣具有防止尿液、细菌进入输尿管的功能。

3. 易感因素

(1)尿路梗阻:任何妨碍尿液自由流出的因素,如结石、前列腺增生、狭窄、肿瘤等均可导致

笔记

尿液积聚，细菌不易被冲洗清除，而在局部大量繁殖引起感染。尿路梗阻合并感染可使肾组织结构快速破坏，因此及时解除梗阻非常重要。

（2）膀胱输尿管反流：输尿管壁内段及膀胱开口处的黏膜形成阻止尿液从膀胱输尿管口反流至输尿管的屏障，当其功能或结构异常时可使尿液从膀胱逆流到输尿管，甚至肾盂，导致细菌在局部定植，发生感染。

（3）机体免疫力低下：如长期使用免疫抑制剂、糖尿病、长期卧床、严重的慢性病和艾滋病等。其中，女性糖尿病患者尿路感染及无症状性细菌尿的发病率较无糖尿病者增加2～3倍。

（4）神经源性膀胱：支配膀胱的神经功能障碍，如脊髓损伤、糖尿病、多发性硬化等疾病，因长时间的尿液潴留和（或）应用导尿管引流尿液导致感染。

（5）妊娠：约2%～8%妊娠妇女可发生尿路感染，与孕期输尿管蠕动功能减弱、暂时性膀胱-输尿管活瓣关闭不全及妊娠后期子宫增大致尿液引流不畅有关。

（6）性别和性活动：女性尿道较短（约4cm）而宽，距离肛门较近，开口于阴唇下方是女性容易发生尿路感染的重要因素。性生活时可将尿道口周围的细菌挤压入膀胱引起尿路感染。避孕药的主要成分壬苯聚醇可破坏阴道正常微生物环境而增加细菌尿的发生。前列腺增生导致的尿路梗阻是中老年男性尿路感染的一个重要原因。包茎、包皮过长是男性尿路感染的诱发因素。

（7）医源性因素：导尿或留置导尿管、膀胱镜和输尿管镜检查、逆行性尿路造影等可致尿路黏膜损伤，如将细菌带入泌尿道，易引发尿路感染。据文献报道，即使严格消毒，单次导尿后，尿感发生率约为1%～2%，留置导尿管1天感染率约50%，超过3天者，感染发生率可达90%以上。

（8）泌尿系统结构异常：如肾发育不良、肾盂及输尿管畸形、移植肾、多囊肾等，也是尿路感染的易感因素。

（9）遗传因素：越来越多的证据表明，宿主的基因影响尿路感染的易感性。反复发作尿感的妇女，其尿感的家族史显著多于对照组，这类患者由于阴道和尿道黏膜细胞具有特异的、更多数目的受体，结合大肠埃希菌的数量是非反复发作尿感妇女的3倍。另外，编码Toll样受体、IL-8受体的宿主应答基因突变也与尿路感染反复发作有关。例如中性粒细胞表面IL-8受体CXCR1表达减少会削弱其防御尿感的能力。

4. 细菌的致病力　细菌进入膀胱后能否引起尿感，与其致病力有很大关系。以大肠埃希菌为例，并不是它的所有菌株均能引起症状性尿感，能引起者仅为其中的少数菌株，如O、K和H血清型菌株，它们具有特殊的致病力。大肠埃希菌通过菌毛将细菌菌体附着于特殊的上皮细胞受体，然后导致黏膜上皮细胞分泌IL-6、IL-8，并诱导上皮细胞凋亡和脱落。致病性大肠埃希菌还可产生溶血素、铁载体等对人体杀菌作用具有抵抗能力的物质。

【流行病学】

除婴儿和老年人外，女性尿路感染发病率明显高于男性，比例约8∶1。未婚女性发病率约1%～3%；已婚女性发病率增高，约5%，与性生活、月经、妊娠、应用杀精子避孕药物等因素有关。60岁以上女性尿感发生率高达10%～12%，多为无症状性细菌尿。除非存在易感因素，成年男性极少发生尿路感染。50岁以后男性因前列腺肥大的发生率增高，尿感发生率也相应增高，约为7%。婴儿中，因男性先天性尿路异常发生率高于女性，故尿路感染的发病率高。

【病理解剖】

急性膀胱炎的病理变化主要表现为膀胱黏膜血管扩张、充血、上皮细胞肿胀、黏膜下组织充血、水肿及炎症细胞浸润，重者可有点状或片状出血，甚至黏膜溃疡。

急性肾盂肾炎可单侧或双侧肾脏受累，表现为局限或广泛的肾盂、肾盏黏膜充血、水肿，表面有脓性分泌物，黏膜下可有细小脓肿，于一个或几个肾乳头可见大小不一、尖端指向肾乳头、

笔记

基底伸向肾皮质的楔形炎症病灶。病灶内可见不同程度的肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落，肾小管腔中有脓性分泌物。肾间质水肿，内有白细胞浸润和小脓肿形成。炎症剧烈时可有广泛性出血，较大的炎症病灶愈合后局部形成瘢痕。肾小球一般无形态学改变。合并有尿路梗阻者，炎症范围常广泛。

慢性肾盂肾炎双侧肾脏病变常不一致，肾脏体积缩小，表面不光滑，有肾盂、肾盏粘连，变形，肾乳头瘢痕形成，肾小管萎缩及肾间质淋巴-单核细胞浸润等慢性炎症表现。

【临床表现】

（一）膀胱炎

占尿路感染的60%以上，分为急性单纯性膀胱炎和反复发作性膀胱炎。主要表现为尿频、尿急、尿痛、排尿不适、下腹部疼痛等，部分患者迅速出现排尿困难。尿液常混浊，并有异味，约30%可出现血尿。一般无全身感染症状，少数患者出现腰痛、发热，但体温常不超过38.0℃。如患者有突出的全身表现，体温>38.0℃，应考虑上尿路感染。致病菌多为大肠埃希菌，约占75%以上。

（二）肾盂肾炎

1. 急性肾盂肾炎 可发生于各年龄段，育龄女性最多见。临床表现与感染程度有关，通常起病较急。

（1）全身症状：发热、寒战、头痛、全身酸痛、恶心、呕吐等，体温多在38.0℃以上，多为弛张热，也可呈稽留热或间歇热。部分患者出现革兰阴性杆菌败血症。

（2）泌尿系统症状：尿频、尿急、尿痛、排尿困难、下腹部疼痛、腰痛等。腰痛程度不一，多为钝痛或酸痛。部分患者膀胱刺激症状不典型或缺如。

（3）体格检查：除发热、心动过速和全身肌肉压痛外，还可发现一侧或两侧肋脊角或输尿管点压痛和（或）肾区叩击痛。

2. 慢性肾盂肾炎 临床表现较为复杂，全身及泌尿系统局部表现可不典型，有时仅表现为无症状性菌尿。半数以上患者可有急性肾盂肾炎病史，后出现程度不同的低热、间歇性尿频、排尿不适、腰部酸痛及肾小管功能受损表现，如夜尿增多、低比重尿等。病情持续可发展为慢性肾衰竭。急性发作时患者症状明显，类似急性肾盂肾炎。

（三）无症状细菌尿

无症状细菌尿是指患者有真性细菌尿，而无尿路感染的症状，可由症状性尿感演变而来或无急性尿路感染病史。20岁至40岁女性无症状性细菌尿的发病率低于5%，而老年女性及男性发病率为40%～50%。致病菌多为大肠埃希菌，患者可长期无症状，尿常规可无明显异常，但尿培养有真性菌尿，也可在病程中出现急性尿路感染症状。

（四）导管相关性尿路感染

导管相关性感染是指留置导尿管或先前48小时内留置导尿管者发生的感染。最新美国感染病学会国际临床实践指南指出，导管相关性尿路感染在全球范围内最常见。导管上生物被膜的形成为细菌定植和繁殖提供了条件，是其重要的发病机制。全身应用抗生素、膀胱冲洗、局部应用消毒剂等均不能将其清除，最有效的减少导管相关性感染的方式是避免不必要的导尿管留置，并尽早拔出导尿管。

【并发症】

尿路感染如能及时治疗，并发症很少，但伴有糖尿病和（或）存在复杂因素的肾盂肾炎未及时治疗或治疗不当可出现下列并发症。

（一）肾乳头坏死

指肾乳头及其邻近肾髓质缺血性坏死，常发生于伴有糖尿病或尿路梗阻的肾盂肾炎，为其严重并发症。主要表现为寒战、高热、剧烈腰痛或腹痛和血尿等，可同时伴发革兰阴性杆菌败血

笔记

症和(或)急性肾衰竭。当有坏死组织脱落从尿中排出,阻塞输尿管时可发生肾绞痛。静脉肾盂造影(intravenous pyelography,IVP)可见肾乳头区有特征性“环形征”。宜积极治疗原发病,加强抗生素应用等。

(二)肾周围脓肿

为严重肾盂肾炎直接扩展而致,多有糖尿病、尿路结石等易感因素。致病菌常为革兰阴性杆菌,尤其是大肠埃希菌。除原有症状加剧外,常出现明显的单侧腰痛,且在向健侧弯腰时疼痛加剧。超声波、X线腹部平片、CT等检查有助于诊断。治疗主要是加强抗感染治疗和(或)局部切开引流。

【实验室和其他检查】

(一)尿液检查

1. 常规检查 尿液常混浊,可有异味,可有白细胞尿、血尿、蛋白尿。尿沉渣镜检白细胞>5个/HP称为白细胞尿,对尿路感染诊断意义较大;部分尿感患者有镜下血尿,尿沉渣镜检红细胞数多为3~10个/HP,称均一性红细胞尿,极少数急性膀胱炎患者可出现肉眼血尿;蛋白尿多为阴性~微量。部分肾盂肾炎患者尿中可见白细胞管型。

2. 白细胞排泄率 准确留取3小时尿液,立即进行尿白细胞计数,所得白细胞数按每小时折算,正常人白细胞计数$<2\times10^5$/h,白细胞计数$>3\times10^5$/h为阳性,介于$(2\sim3)\times10^5$/h为可疑。

3. 细菌学检查

(1)涂片细菌检查:清洁中段尿沉渣涂片,革兰染色用油镜或不染色用高倍镜检查,计算10个视野细菌数,取其平均值,若每个视野下可见1个或更多细菌,提示尿路感染。本法设备简单、操作方便,检出率达80%~90%,可初步确定是杆菌或球菌、是革兰阴性还是革兰阳性细菌,对及时选择有效抗生素有重要参考价值。

(2)细菌培养:可采用清洁中段尿、导尿及膀胱穿刺尿做细菌培养,其中膀胱穿刺尿培养结果最可靠。清洁中段尿细菌定量培养$\geq10^5$/ml,如临床上无尿感症状,则要求做两次中段尿培养,细菌数均$\geq10^5$/ml,且为同一菌种,称为真性菌尿,可确诊尿路感染;尿细菌定量培养$10^4\sim10^5$/ml,为可疑阳性,需复查;如$<10^4$/ml,可能为污染。耻骨上膀胱穿刺尿细菌定性培养有细菌生长,即为真性菌尿。

尿细菌定量培养可出现假阳性或假阴性结果。假阳性主要见于:①中段尿收集不规范,标本被污染;②尿标本在室温下存放超过1小时才进行接种;③检验技术错误等。假阴性主要原因为:①近7天内使用过抗生素;②尿液在膀胱内停留时间不足6小时;③收集中段尿时,消毒药混入尿标本内;④饮水过多,尿液被稀释;⑤感染灶排菌呈间歇性等。

4. 硝酸盐还原试验 其原理为大肠埃希菌等革兰阴性细菌可使尿内硝酸盐还原为亚硝酸盐,此法诊断尿路感染的敏感性为70%以上,特异性为90%以上,但应满足致病菌含硝酸盐还原酶、体内有适量硝酸盐存在、尿液在膀胱内有足够的停留时间(>4h)等条件,否则易出现假阴性。该方法可作为尿感的过筛试验。

5. 其他辅助检查 急性肾盂肾炎可有肾小管上皮细胞受累,出现尿N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)升高。慢性肾盂肾炎可有肾小管和(或)肾小球功能异常,表现为尿比重和尿渗透压下降,甚至肾性糖尿、肾小管酸中毒等。

(二)血液检查

1. 血常规 急性肾盂肾炎时血白细胞常升高,中性粒细胞增多,核左移。血沉可增快。

2. 肾功能 慢性肾盂肾炎肾功能受损时可出现肾小球滤过率下降,血肌酐升高等。

(三)影像学检查

影像学检查如B超、X线腹平片、IVP、排尿期膀胱输尿管反流造影、逆行性肾盂造影等,目的是了解尿路情况,及时发现有无尿路结石、梗阻、反流、畸形等导致尿路感染反复发作的因素。

笔记

尿路感染急性期不宜做静脉肾盂造影,可做B超检查。对于反复发作的尿路感染或急性尿路感染治疗7~10天无效的女性应行IVP。男性患者无论首发还是复发,在排除前列腺炎和前列腺肥大之后均应行尿路X线检查以排除尿路解剖和功能上的异常。

【诊断】

(一) 尿路感染的诊断

典型的尿路感染有尿路刺激征、感染中毒症状、腰部不适等,结合尿液改变和尿液细菌学检查,诊断不难。凡是有真性细菌尿者,均可诊断为尿路感染。无症状性细菌尿的诊断主要依靠尿细菌学检查,要求两次细菌培养均为同一菌种的真性菌尿。有研究表明,对伴有典型症状的女性诊断尿路感染时,菌落计数界限$>10^2$/ml,比$>10^5$/ml更具敏感性和特异性,但在男性提示尿路感染的菌落计数应$>10^3$/ml。

对于留置导尿管的患者出现典型的尿路感染症状、体征,且无其他原因可以解释,尿标本细菌培养菌落计数$>10^3$/ml时,应考虑导管相关性尿路感染的诊断。

(二) 尿路感染的定位诊断

真性菌尿的存在表明有尿路感染,但不能判定是上尿路或下尿路感染,需进行定位诊断。

1. 根据临床表现定位 上尿路感染常有发热、寒战、甚至出现毒血症症状,伴明显腰痛,输尿管点和(或)肋脊点压痛、肾区叩击痛等。而下尿路感染,常以膀胱刺激征为突出表现,一般少有发热、腰痛等。

2. 根据实验室检查定位 出现下列情况提示上尿路感染:

(1) 膀胱冲洗后尿培养阳性;

(2) 尿沉渣镜检有白细胞管型,并排除间质性肾炎、狼疮性肾炎等疾病;

(3) 尿NAG升高、尿β_2微球蛋白(β_2-MG)升高;

(4) 尿渗透压降低。

3. 慢性肾盂肾炎的诊断 除反复发作尿路感染病史之外,尚需结合影像学及肾脏功能检查。

(1) 肾外形凹凸不平,且双肾大小不等;

(2) 静脉肾盂造影可见肾盂、肾盏变形,缩窄;

(3) 持续性肾小管功能损害。

具备上述第(1)、(2)条的任何一项再加第(3)条可诊断慢性肾盂肾炎。

【鉴别诊断】

不典型尿路感染要与下列疾病鉴别。

(一) 尿道综合征

常见于女性,患者有尿频、尿急、尿痛及排尿不适等尿路刺激症状,但多次检查均无真性细菌尿。部分可能由于逼尿肌与膀胱括约肌功能不协调、妇科或肛周疾病、神经焦虑等引起,也可能是衣原体等非细菌感染造成。

(二) 肾结核

本病膀胱刺激症状更为明显,一般抗生素治疗无效,尿沉渣可找到抗酸杆菌,尿培养结核分枝杆菌阳性,而普通细菌培养为阴性。尿结核分枝杆菌DNA的PCR检测、尿结核菌素IgG测定等快速诊断方法已逐渐用于临床,但尚需改进和完善。IVP可发现肾实质虫蚀样缺损等表现。部分患者伴有肾外结核,抗结核治疗有效,可资鉴别。但要注意肾结核常可能与尿路感染并存,尿路感染经抗生素治疗后,仍残留有尿路感染症状或尿沉渣异常者,应高度注意肾结核的可能性。

(三) 慢性肾小球肾炎

笔记

慢性肾盂肾炎当出现肾功能减退、高血压时应与慢性肾小球肾炎相鉴别。后者多为双侧肾

脏受累，且肾小球功能受损较肾小管功能受损突出，并常有较明确的蛋白尿、血尿和水肿病史；而前者常有尿路刺激征，细菌学检查阳性，影像学检查可表现为双肾不对称性缩小。

【治疗】

（一）一般治疗

急性期注意休息，多饮水，勤排尿。发热者给予易消化、高热量、富含维生素饮食。膀胱刺激征和血尿明显者，可口服碳酸氢钠片1g，每日3次，以碱化尿液、缓解症状、抑制细菌生长、避免形成血凝块，对应用磺胺类抗生素者还可以增强药物的抗菌活性并避免尿路结晶形成。尿路感染反复发作者应积极寻找病因，及时去除诱发因素。

（二）抗感染治疗

用药原则：①选用致病菌敏感的抗生素。无病原学结果前，一般首选对革兰阴性杆菌有效的抗生素，尤其是首发尿感。治疗3天症状无改善，应按药敏结果调整用药。②抗生素在尿和肾内的浓度要高。③选用肾毒性小，副作用少的抗生素。④单一药物治疗失败、严重感染、混合感染、耐药菌株出现时应联合用药。⑤对不同类型的尿路感染给予不同治疗时间。

1. 急性膀胱炎

（1）单剂量疗法：常用磺胺甲噁唑2.0g、甲氧苄啶0.4g、碳酸氢钠1.0g，1次顿服（简称STS单剂）；氧氟沙星0.4g，一次顿服；阿莫西林3.0g，一次顿服。

（2）短疗程疗法：目前更推荐此法，与单剂量疗法相比，短疗程疗法更有效；耐药性并无增高；可减少复发，增加治愈率。可选用磺胺类、喹诺酮类、半合成青霉素或头孢菌素类等抗生素，任选一种药物，连用3天，约90%的患者可治愈。

停服抗生素7天后，需进行尿细菌定量培养。如结果阴性表示急性细菌性膀胱炎已治愈；如仍有真性细菌尿，应继续给予2周抗生素治疗。

对于妊娠妇女、老年患者、糖尿病患者、机体免疫力低下及男性患者不宜使用单剂量及短程疗法，应采用较长疗程。

2. 肾盂肾炎 首次发生的急性肾盂肾炎的致病菌80%为大肠埃希菌，在留取尿细菌检查标本后应立即开始治疗，首选对革兰阴性杆菌有效的药物。72小时显效者无需换药，否则应按药敏结果更改抗生素。

（1）病情较轻者：可在门诊口服药物治疗，疗程10～14天。常用药物有喹诺酮类（如氧氟沙星0.2g，2次/日；环丙沙星0.25g，2次/日）、半合成青霉素类（如阿莫西林0.5g，3次/日）、头孢菌素类（如头孢呋辛0.25g，2次/日）等。治疗14天后，通常90%可治愈。如尿菌仍阳性，应参考药敏试验选用有效抗生素继续治疗4～6周。

（2）严重感染全身中毒症状明显者：需住院治疗，应静脉给药。常用药物，如氨苄西林1.0～2.0g，每4小时一次；头孢噻肟钠2.0g，每8小时一次；头孢曲松钠1.0～2.0g，每12小时一次；左氧氟沙星0.2g，每12小时一次。必要时联合用药。氨基糖苷类抗生素肾毒性大，应慎用。经过上述治疗若好转，可于热退后继续用药3天再改为口服抗生素，完成2周疗程。治疗72小时无好转，应按药敏结果更换抗生素，疗程不少于2周。经此治疗，仍有持续发热者，应注意肾盂肾炎并发症，如肾盂积脓、肾周脓肿、感染中毒症等。

慢性肾盂肾炎治疗的关键是积极寻找并去除易感因素。急性发作时治疗同急性肾盂肾炎。

3. 再发性尿路感染 再发性尿路感染包括重新感染和复发。

（1）重新感染：治疗后症状消失，尿菌阴性，但在停药6周后再次出现真性细菌尿，菌株与上次不同，称为重新感染。多数病例有尿路感染症状，治疗方法与首次发作相同。对半年内发生2次以上者，可用长程低剂量抑菌治疗，即每晚临睡前排尿后服用小剂量抗生素1次，如复方磺胺甲噁唑1～2片或呋喃妥因50mg～100mg或氧氟沙星200mg，每7～10天更换药物一次，连用半年。

笔记

（2）复发：治疗后症状消失，尿菌阴转后在6周内再出现菌尿，菌种与上次相同（菌种相同且为同一血清型），称为复发。复发且为肾盂肾炎者，特别是复杂性肾盂肾炎，在去除诱发因素（如结石、梗阻、尿路异常等）的基础上，应按药敏选择强有力的杀菌性抗生素，疗程不少于6周。反复发作者，给予长程低剂量抑菌疗法。

4. 无症状性菌尿　是否治疗目前有争议，一般认为有下述情况者应予治疗：①妊娠期无症状性菌尿；②学龄前儿童；③曾出现有症状感染者；④肾移植、尿路梗阻及其他尿路有复杂情况者。根据药敏结果选择有效抗生素，主张短疗程用药，如治疗后复发，可选长程低剂量抑菌疗法。

5. 妊娠期尿路感染　宜选用毒性小的抗菌药物，如阿莫西林、呋喃妥因或头孢菌素类等。孕妇的急性膀胱炎治疗时间一般为3～7天。孕妇急性肾盂肾炎应静脉滴注抗生素治疗，可用半合成广谱青霉素或第三代头孢菌素，疗程为两周。反复发生尿感者，可用呋喃妥因行长程低剂量抑菌治疗。

（三）疗效评定

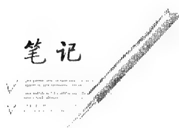
1. 治愈　症状消失，尿菌阴性，疗程结束后2周、6周复查尿菌仍阴性。

2. 治疗失败　治疗后尿菌仍阳性，或治疗后尿菌阴性，但2周或6周复查尿菌转为阳性，且为同一种菌株。

【预防】

1. 多饮水、勤排尿，是最有效的预防方法；
2. 注意会阴部清洁；
3. 尽量避免尿路器械的使用，必需应用时，严格无菌操作；
4. 如必须留置导尿管，前3天给予抗生素可延迟尿感的发生；
5. 与性生活有关的尿感，应于性交后立即排尿，并口服一次常用量抗生素；
6. 膀胱-输尿管反流者，要“二次排尿”，即每次排尿后数分钟，再排尿一次。

（李　英）



第九章　肾小管疾病

第一节　肾小管性酸中毒

肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis,RTA)是由于各种病因导致肾脏酸化功能障碍而产生的一种临床综合征,主要表现是:①高氯性、正常阴离子间隙性(anion gap,AG)代谢性酸中毒;②电解质紊乱;③骨病;④尿路症状。多数患者无肾小球异常,在一些遗传性疾病,RTA可能是最主要或仅有的临床表现。按病变部位和机制分为Ⅰ型,远端肾小管泌H^+障碍;Ⅱ型,近端小管HCO_3^-重吸收障碍;Ⅲ型,混合型,兼有Ⅰ型和Ⅱ型RTA的特点;Ⅳ型,远端小管排泌H^+、K^+作用减弱。

一、低血钾型远端肾小管酸中毒

此型RTA最常见,又称为经典型远端RTA或Ⅰ型RTA。

【病因及发病机制】

此型RTA系由远端肾小管酸化功能障碍引起,主要表现为管腔与管周液间无法形成高H^+梯度。致此障碍的主要机制有:①肾小管上皮细胞H^+泵衰竭,主动泌H^+入管腔减少(分泌缺陷型);②肾小管上皮细胞通透性异常,泌入腔内的H^+又被动扩散至管周液(梯度缺陷型);③基底侧膜上的Cl^--HCO_3^-交换障碍;④速度障碍:氢泵转运状态不能达到最佳,泌H^+速率降低。此型RTA儿童患者常由先天遗传性肾小管功能缺陷引起,而成人则常为后天获得性肾小管-间质疾病所致,尤常见于慢性间质性肾炎(见本篇第七章)。

【临床表现】

(一)高血氯性代谢性酸中毒

患者尿中可滴定酸及铵离子(NH_4^+)减少,尿液pH通常>5.5,血pH下降,血清氯离子(Cl^-)增高。但是AG正常,此与其他代谢性酸中毒不同。

(二)低钾血症

由于皮质集合管H^+-K^+泵功能减退致低血钾,重症可引起低钾性麻痹、心律失常及低钾性肾病(呈现多尿及尿浓缩功能障碍)。

(三)钙磷代谢障碍

酸中毒抑制肾小管对钙的重吸收,并使1,25-$(OH)_2D_3$生成减少,因此患者出现高尿钙、低血钙,继发甲状旁腺功能亢进,导致高尿磷、低血磷。严重的钙磷代谢紊乱常引起骨病(骨痛、骨质疏松及骨畸形)、肾结石及肾钙化。

【诊断】

出现AG正常的高血氯性代谢性酸中毒、低钾血症,化验尿中可滴定酸及NH_4^+减少,尿pH>5.5,远端RTA诊断即成立。如出现低血钙、低血磷、骨病、肾结石或肾钙化,则更支持诊断。

对不完全性远端RTA患者,可进行氯化铵负荷试验(有肝病者可用氯化钙代替),若获阳性结果(尿pH不能降至5.5以下)则本病成立。另外,尿与血二氧化碳分压比值(尿PCO_2/血PCO_2)测定、中性磷酸钠或硫酸钠试验及呋塞米试验等,对确诊远端RTA均有帮助。

【治疗】

病因明确的继发性远端RTA应设法去除病因。针对RTA应予下列对症治疗。

笔记

（一）纠正酸中毒

应补充碱剂，常用枸橼酸合剂（枸橼酸100g，枸橼酸钠100g，加水至1000ml），此合剂除补碱外，尚能减少肾结石及钙化形成。亦可服用碳酸氢钠。

（二）补充钾盐

可口服枸橼酸钾，也可用枸橼酸合剂。不可用氯化钾，以免加重高氯性酸中毒。

（三）防治肾结石、肾钙化及骨病

服枸橼酸合剂后，可预防肾结石及钙化。对已发生严重骨病而无肾钙化的患者，可小心应用钙剂及骨化三醇治疗。

二、近端肾小管酸中毒

此型 RTA 也较常见，又称Ⅱ型 RTA。

【病因及发病机制】

此型 RTA 系由近端肾小管酸化功能障碍引起，主要表现为 HCO_3^- 重吸收障碍。致此障碍的主要机制有：①肾小管上皮细胞管腔侧 Na^+-H^+交换障碍（近端肾小管对 HCO_3^- 重吸收要依靠此 Na^+-H^+交换）；②肾小管上皮细胞基底侧 Na^+-HCO_3^- 协同转运（从胞内转运入血）障碍；③碳酸酐酶（CA）活性异常；④近端小管管腔侧广泛转运功能障碍，该机制导致复合性近端肾小管功能缺陷（Fanconi 综合征，见本章第二节）。此型 RTA 也可由先天遗传性肾小管功能缺陷及各种后天获得性肾小管-间质疾病引起。

【临床表现】

与远端 RTA 比较，此型 RTA 有如下特点：①虽均为 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒，但是尿液可滴定酸及 NH_4^+ 正常，HCO_3^- 增多。酸中毒加重时尿液 pH 可在5.5以下。②低钾血症较明显。③由于该型 RTA 患者的尿枸橼酸排出大多正常，因此其尿路结石及肾钙化发生率远比远端 RTA 轻。

【诊断】

出现 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒、低钾血症，化验尿中 HCO_3^- 增多，近端 RTA 诊断即成立。对疑诊病例可做碳酸氢盐重吸收试验，患者口服或静脉滴注碳酸氢钠后，HCO_3^- 排泄分数 >15% 即可诊断。

【治疗】

首先应予病因治疗。其他治疗原则同远端 RTA，但是碳酸氢钠用量要大（6～12g/d）。重症病例尚可配合服用小剂量氢氯噻嗪，以增强近端肾小管 HCO_3^- 重吸收。严重骨病患者可小心试用活性维生素 D 制剂。

三、高血钾型远端肾小管酸中毒

此型 RTA 较少见，又称Ⅳ型 RTA。

【病因及发病机制】

本病发病机制尚未完全清楚。醛固酮分泌减少或远端肾小管对醛固酮反应减弱，可能起重要致病作用，因此肾小管 Na^+重吸收及 H^+、K^+排泌受损，导致酸中毒及高钾血症。本型 RTA 主要由后天获得性疾病所致，包括肾上腺皮质疾病和（或）肾小管-间质疾病及某些药物等。

【临床表现】

本型 RTA 多见于某些轻、中度肾功能不全的肾脏患者，以 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒及高钾血症为主要特征，其酸中毒及高血钾严重度与肾功能不全严重度不成比例。由于远端肾小管泌 H^+障碍，故尿 NH_4^+ 减少，尿 pH>5.5。

【诊断】

笔记

轻、中度肾功能不全患者出现 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒及高钾血症，化验尿 NH_4^+

减少，诊断即可成立。血清醛固酮水平降低或正常。

【治疗】

除病因治疗外，针对此型 RTA 应予如下措施：①纠正酸中毒：服用碳酸氢钠。纠正酸中毒亦将有助于降低高血钾。②降低高血钾：应进低钾饮食，口服离子交换树脂，并口服利尿剂呋塞米。出现严重高血钾时应及时进行透析治疗。③肾上腺盐皮质激素治疗：可口服氟氢可的松（fludrocortisone），低醛固酮血症患者每日服 0.1mg，而肾小管抗醛固酮患者应每日服 0.3～0.5mg。

第二节　Fanconi 综合征

Fanconi 综合征（Fanconi syndrome）是遗传性或获得性近端肾小管复合性功能缺陷疾病。

【病因】

儿童病例多为遗传性疾病，而成人病例多为后天获得性疾病，后者常继发于慢性间质性肾炎、干燥综合征、移植肾、重金属（汞、铅、镉等）肾损害等。其发病机制尚未完全阐明，但可肯定不是由于特异转运载体或其受体缺陷所致。

【临床表现】

近端肾小管承担多种物质重吸收，该疾病可有多种近端小管功能障碍，临床可出现肾性糖尿、全氨基酸尿、磷酸盐尿、尿酸盐尿及碳酸氢盐尿等，并相应出现低磷血症、低尿酸血症及近端肾小管酸中毒，并可因此引起骨病（骨痛、骨质疏松及骨畸形），晚期可出现肾衰竭。

【诊断】

具备上述典型表现即可诊断，其中肾性糖尿、全氨基酸尿、磷酸盐尿为基本诊断条件。

【治疗】

除病因治疗外，近端肾小管酸中毒应予对症治疗（见本章第一节），严重低磷血症可补充中性磷酸盐及骨化三醇。低尿酸血症、氨基酸尿、葡萄糖尿等一般不需治疗。

（顾　勇）

笔记



第十章　肾血管疾病

肾血管疾病是指肾动脉或肾静脉病变而引起的疾病。肾动脉病变包括肾动脉狭窄、栓塞、血栓形成及肾小动脉性硬化症；肾静脉病变主要见于肾静脉血栓形成。近十年问世的介入肾脏病学为治疗肾血管疾病提供了有效的方法。

第一节　肾动脉狭窄

【病因及病理生理】

肾动脉狭窄（renal artery stenosis）常由动脉粥样硬化及纤维肌性发育不良引起，在我国及亚洲，还可由大动脉炎导致。动脉粥样硬化是最常见的病因，约占肾动脉狭窄病例的80%，主要见于老年人，而后两种病因则主要见于青年人，女性居多。

肾动脉狭窄常引起肾血管性高血压（renal vascular hypertension），这是由于肾缺血刺激肾素分泌，体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）活化，外周血管收缩，水、钠潴留而形成。动脉粥样硬化及大动脉炎所致肾动脉狭窄还能引起缺血性肾病（ischemic nephropathy），患侧肾脏缺血导致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

肾动脉狭窄由动脉粥样硬化或大动脉炎引起者，常有肾外系统表现，前者可出现脑卒中、冠心病及外周动脉硬化，后者可出现无脉病。

（一）肾血管性高血压

常呈如下特点：血压正常者（特别是年轻女性）出现高血压后即迅速进展；原有高血压的中、老年患者血压近期迅速恶化，舒张压明显升高。重症患者可出现恶性高血压（舒张压超过130mmHg，眼底呈高血压3或4期改变）；不应用抗RAAS药物如血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素Ⅱ拮抗剂（ARB）、β受体拮抗剂，高血压常难以控制。此外，约15%的患者因血浆醛固酮增多可出现低钾血症。单侧肾动脉狭窄所致肾血管性高血压，若长时间不能予以良好控制，还能引起对侧肾损害（高血压肾硬化症）。

（二）缺血性肾脏病

可伴或不伴肾血管性高血压。肾脏病变主要表现为肾功能缓慢进行性减退，由于肾小管对缺血敏感，故其功能减退常在先（出现夜尿增多，尿比重及渗透压降低等远端肾小管浓缩功能障碍表现），尔后肾小球功能才受损（肾小球滤过率下降，进而血清肌酐增高）。尿常规改变轻微（轻度蛋白尿，可出现少量红细胞及管型）。后期肾脏体积缩小，两肾大小常不对称（反映两侧肾动脉狭窄程度不等）。

另外，部分肾动脉狭窄患者腹部或腰部可闻及血管杂音（高调、粗糙收缩期或双期杂音）。

【诊断】

诊断肾动脉狭窄主要依靠如下前5项检查，前2项检查仅为初筛检查，后3项检查为主要诊断手段，尤其肾动脉造影被认为诊断“金标准”。

（一）超声检查

B型超声能准确测定双肾大小，彩色多普勒超声可观察肾动脉主干及肾内血流变化，从而提供肾动脉狭窄间接信息，对纤维肌性发育不良所致肾动脉狭窄尤其敏感。但是超声检查受医师经验，患者体型、肠胀气等因素影响较大；为有效观察肾动脉分支，需要检查多个体位，耗费时

笔记

间较长。新型微气泡超声造影剂可增加诊断的准确性，主要通过肝脏代谢，无诱发造影剂肾病的风险。

（二）放射性核素检查

仅做肾核素显像意义不大，阳性率极低。需做卡托普利肾显像试验（服卡托普利 25～50mg，比较服药前后肾显像结果），肾动脉狭窄侧肾脏对核素摄入减少，排泄延缓，而提供诊断间接信息。

（三）螺旋 CT 血管成像

螺旋 CT 血管成像（CTA）耗时少，能清楚显示肾动脉及肾实质影像，有较高的空间分辨率，并可三维成像，对诊断肾动脉狭窄敏感性及特异性均高，然而 CTA 显示的肾动脉狭窄程度可能重于实际情况。由于螺旋 CT 血管造影的碘造影剂对肾脏有一定损害，故血清肌酐>221μmol/L 的患者应慎用。

（四）磁共振血管成像

磁共振血管成像（MRA）从 20 世纪 90 年代开始应用于诊断肾动脉狭窄。据报道，造影剂增强 MRA 对肾动脉主干狭窄的特异性和敏感性均较高，但由于存在运动伪影和低空间分辨率，它对分支狭窄敏感性较差，不适合纤维肌性发育不良的诊断。

（五）肾动脉血管造影

当无创性检查手段无法明确诊断时，需经皮插管做主动脉-肾动脉造影（以免遗漏肾动脉开口处粥样硬化病变）及选择性肾动脉造影，能准确显示肾动脉狭窄部位、范围、程度及侧支循环形成情况，是诊断肾动脉狭窄的“金标准”。这项检查可能出现的并发症包括：穿刺点血肿、感染、造影剂反应、造影剂肾病等。通过在造影前后水化扩容，输注乙酰半胱氨酸或碳酸氢钠，使用低渗性造影剂等措施，可有效降低造影剂肾病的风险。尤其是肾功能不全的患者慎用碘造影剂，可考虑使用二氧化碳或钆造影。

（六）外周血浆肾素活性检查

表现为肾血管性高血压患者，还应检测外周血浆肾素活性（peripheral plasma renin activity，PRA），并做卡托普利试验（服卡托普利 25～50mg，测定服药前及服药 1 小时后外周血 PRA，服药后 PRA 明显增高为阳性），有条件时还应做两肾肾静脉血 PRA 检测（分别插管至两侧肾静脉取血化验，两侧 PRA 差别大反映单侧狭窄）。准确检测 PRA 不但能帮助诊断，而且还能在一定程度上帮助预测疗效（PRA 增高的单侧肾动脉狭窄患者，血管成形术后降血压疗效较好）。但是，PRA 受很多因素影响，检测前需停用可能影响肾素水平的降压药，一定程度上限制其应用。

目前，推荐的诊断流程如图 5-10-1 所示。

【治疗】

针对肾动脉狭窄所致肾血管性高血压及缺血性肾病，治疗方法有以下 4 种。

（一）经皮球囊扩张血管成形术

经皮肾血管成形术（PTRA，用球囊扩张肾动脉）尤适用于纤维肌性发育不良患者。对于无临床症状但血流动力学改变明显的双侧或孤立肾动脉狭窄的患者，或单侧狭窄而肾功能进展性下降的患者，也可考虑行 PTRA。

（二）安置支架

由于动脉粥样硬化及大动脉炎患者在单纯的扩张术后易发生再狭窄使治疗失败，故这些患者扩张术后应放置血管支架，同时需要积极控制基础疾病。

（三）外科手术治疗

外科手术可解除肾动脉的解剖异常，适合伴有血管闭塞或动脉瘤的患者，手术方式包括动脉内膜切除术、旁路搭桥术及自身肾移植术，以使病肾重新获得血供。若病肾已无功能，可考虑肾切除以控制顽固性高血压。

笔记

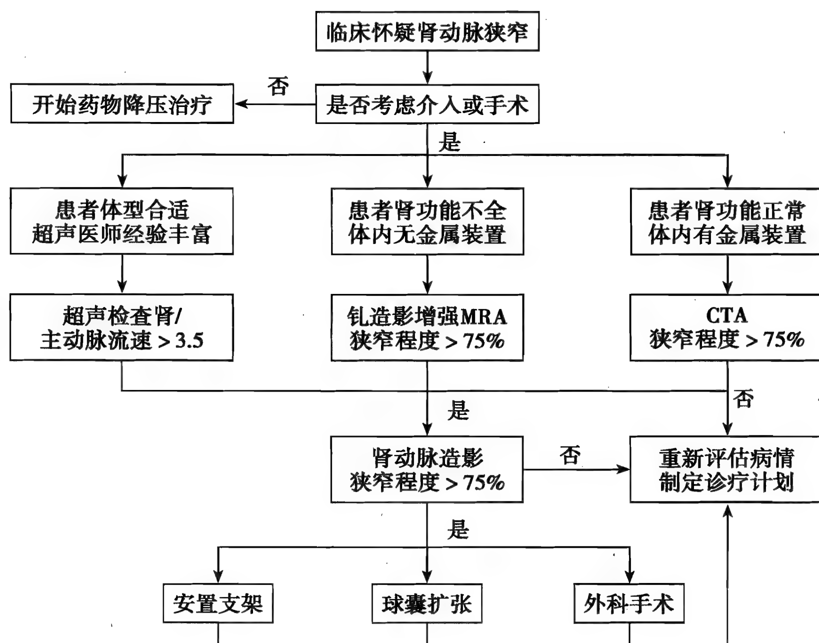


图 5-10-1 肾动脉狭窄的诊疗参考流程
（改自 CECIL MEDICINE. 23rd ed. Chapter 126）

（四）内科药物治疗

药物治疗不能阻止肾动脉狭窄进展，但能帮助控制高血压，改善症状。单侧肾动脉狭窄呈高肾素者，常首选 ACEI 或 ARB，亦可选择钙通道阻滞剂，但必须从小剂量开始，逐渐加量，以免血压下降过快过低。双侧肾动脉狭窄者应慎用 ACEI 或 ARB，可采用 β 受体拮抗剂。为有效控制血压，常需多种降压药物配伍应用。

现代强效降压药甚多，药物治疗往往能有效控制肾血管性高血压，而且在患者远期存活率上药物治疗也与 PTRA 无差异，所以目前不少学者认为肾血管性高血压应首选药物治疗。如果高血压难以控制，或已导致缺血性肾病的肾动脉狭窄，为防止肾功能损害进展和并发症，适时进行 PTRA 并放置血管支架仍为首选，若 PTRA 禁忌、PTRA 及放置支架失败或有必须纠正的解剖异常，则可考虑外科手术治疗。

第二节 肾动脉栓塞和血栓形成

本病较少见，可引起肾缺血及梗死。

【病因】

肾动脉栓塞（renal artery embolism）的栓子主要来源于心脏（如心房颤动或心肌梗死后附壁血栓、换瓣术后血栓、心房黏液瘤等），但也可来源于心脏外（如脂肪栓子、肿瘤栓子等）。

肾动脉血栓（renal artery thrombosis）可在肾动脉病变（如动脉粥样硬化、炎症、动脉瘤等）或血液凝固性增高基础上发生，但更常见于动脉壁创伤（如经皮肾动脉球囊扩张术、血管造影）引起。

【临床表现】

临床上是否出现症状及症状轻重，主要取决于肾动脉阻塞程度及范围，肾动脉小分支阻塞造成肾缺血可无症状，而主干或大分支阻塞却常诱发肾梗死，引起患侧剧烈腰痛、脊肋角叩痛、蛋白尿及血尿。约 60% 的患者因肾缺血引起肾素释放增多引起高血压。双侧急性肾动脉广泛阻塞时，常致无尿及急性肾损伤。慢性单侧栓塞，由于侧支循环的建立及对侧肾脏的代偿，肾功

笔记

能可正常;慢性双侧栓塞,则导致肾梗死和肾功能进展性下降。

【诊断】

常用无创伤检查手段,包括放射性核素肾显影、静脉肾盂造影、肾脏超声、CT 等。放射性核素肾显影检查,若存在节段性肾灌注缺损(分支阻塞)或肾灌注完全缺如(肾动脉主干完全阻塞),则提示本病。最直接可靠的诊断手段仍为选择性肾动脉造影,造影剂的缺损或折断,可明确血栓和梗塞部位,并能同期进行介入治疗。利用数字减影血管成像技术(DSA)可以减少造影剂使用量,提高安全性。

【治疗】

肾动脉栓塞或血栓形成应尽早治疗,包括经皮肾动脉插管局部灌注纤溶酶原激活剂溶栓,全身抗凝,抗血小板及外科手术取栓等。控制血压、透析等对症治疗亦能改善全身一般症状,为病因治疗创造有利条件。

第三节　小动脉性肾硬化症

此病常见,又称高血压肾硬化症(hypertensive nephrosclerosis)为导致终末期肾病的第二位病因(约占 25%)。本病可分为良性小动脉性肾硬化症(benign arteriolar nephrosclerosis)及恶性小动脉性肾硬化症(malignant arteriolar nephrosclerosis)两种。

一、良性小动脉性肾硬化症

【病因】

由长期未控制好的良性高血压引起,高血压持续 5～10 年即可出现良性小动脉肾硬化症的病理改变,尔后出现临床表现。肾脏仅是高血压的受累器官,而非血压升高的原因。

【病理】

本病主要侵犯肾小球前小动脉,导致入球小动脉玻璃样变,小叶间动脉及弓状动脉肌内膜增厚。如此即造成动脉管腔狭窄,供血减少,继发缺血性肾实质损害,致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

肾小管对缺血敏感,故临床首先出现肾小管浓缩功能障碍表现(夜尿多、低比重及低渗透压尿),当肾小球缺血病变发生后,尿常规检查出现轻度异常(轻度蛋白尿,少量红细胞及管型),肾小球功能渐进受损(肌酐清除率下降,血清肌酐增高),并逐渐进展至终末期肾病。与肾损害同时,常伴随高血压眼底病变及心、脑并发症。

【防治】

本病应重在预防,积极治疗高血压是关键。血压一定要控制达标(需降至 140/90mmHg 以下)才能预防高血压肾损害发生。良性小动脉性肾硬化症发生后,控制高血压仍然是延缓肾损害进展的关键。如果肾功能已减退,则按慢性肾功能不全处理。

二、恶性小动脉性肾硬化症

【病因】

恶性小动脉性肾硬化症是恶性高血压引起的肾损害。既往恶性高血压几乎都引起肾损害,但是随着诊治手段进展,近年来报道 63%～90% 的恶性高血压患者发生恶性小动脉性肾硬化症。肾脏既是高血压的受累器官,反过来肾脏过度分泌肾素也是促进血压进一步增高的原因。

【病理】

本病主要侵犯肾小球前小动脉,但是病变性质及程度与良性小动脉肾硬化症不同。可见入

笔记

球小动脉、小叶间动脉及弓状动脉纤维素样坏死，小叶间动脉和弓状动脉内膜增厚（增生的细胞及基质成同心圆排列，使血管切面呈“洋葱皮”样外观），故动脉管腔高度狭窄，乃至闭塞。

本病肾小球有两种病变：一为缺血性病变，与良性小动脉肾硬化症相似；另一为节段坏死增生性病变（节段性纤维素样坏死、微血栓形成、系膜细胞增生、乃至出现新月体），这些病变不出现在良性小动脉肾硬化症。恶性高血压的肾实质病变进展十分迅速，很快导致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

恶性高血压的肾脏病变与心、脑病变一样，均十分险恶。患者尿检明显异常，出现血尿、大量蛋白尿、管型尿及无菌性白细胞尿，肾功能进行性恶化，常于发病数周至数月后出现少尿，进入终末期肾病。

【防治】

恶性高血压是内科急症，及时控制严重高血压，防止威胁生命的心、脑、肾并发症发生是救治关键。为有效降低血压，治疗初期常需静脉点滴降压药，尔后再口服降压药巩固疗效（见第三篇第五章）。但是，血压也不宜下降过快、过低，以免影响肾灌注，加重肾缺血。推荐方案是在治疗开始2～3小时，将舒张压降到100～110mmHg，然后继续在12～36小时内，将血压进一步降至90mmHg。如果恶性小动脉性肾硬化症已发生并已出现肾衰竭，应及时进行透析治疗。

第四节 肾静脉血栓形成

【病因及发病机制】

肾静脉血栓（renal vein thrombosis，RVT）常在下列情况下发生：①血液高凝状态，如肾病综合征、妊娠、激素治疗、血液浓缩等；②肾静脉受压，血流淤滞，如肿瘤、血肿压迫等；③肾静脉血管壁受损，如肿瘤侵袭等。临床上以肾病综合征并发RVT最常见，据统计约20%～50%的肾病综合征患者，尤其膜性肾病患者并发RVT。

【临床表现】

RVT的临床表现取决于被阻塞静脉大小、血栓形成快慢、血流阻断程度及有无侧支循环形成等，约3/4的肾病综合征患者并发的RVT（尤其在较小分支时）并无临床症状。急性RVT的典型临床表现如下：①患侧腰肋痛或腹痛；②尿检异常，出现镜下或肉眼血尿及蛋白尿（原有蛋白尿增多）；③肾功能异常，双侧肾静脉主干大血栓可致急性肾损伤；④病肾增大（影像学检查证实）。慢性RVT则起病相对隐匿，可引起肾小管功能异常，呈现肾性糖尿、氨基酸尿、酸化功能障碍等，肾病综合征患者出现尿蛋白水平明显上升。另外，肾静脉血栓常可脱落引起肺栓塞。

【诊断】

确诊RVT必须依靠选择性肾静脉造影检查，若发现静脉腔内充盈缺损或静脉分支不显影即可确诊。非创伤性影像检查（如磁共振、CT及多普勒超声）对发现RVT欠敏感，仅对肾静脉主干大血栓诊断有一定帮助。肾实质水肿、肾盏扩张等征象特异性不高。

【治疗】

RVT确诊后应尽早开始抗凝治疗，通常采取静脉肝素抗凝7～10天，然后口服华法林维持1年，高危者应维持更长。急性RVT伴有急性肾损伤的患者，应该立即纤溶治疗。肾静脉主干大血栓溶栓无效且反复导致肺栓塞时，可考虑手术取栓。

第五节 介入肾脏病学

笔记

介入肾脏病学是将介入诊断和治疗手段与肾脏专科知识相结合的一门新兴的交叉学科。

介入肾脏病学目前主要应用于肾血管疾病的诊断与治疗、血液透析通路的维护、难治性高血压的介入干预等方面。肾脏介入不仅有助于判断肾动脉狭窄、肾静脉栓塞、透析通路障碍的程度、部位，还能通过局部扩张、溶栓、取栓、支架安置等微创手段，改善肾脏血流、维护血管通路，同时避免患者经受较大的手术创伤。2012 年，欧洲高血压学会发表了经皮肾交感神经消融术治疗难治性高血压的专家共识，认为其具有微创、安全、康复时间短等优点。在美国，电刺激肾神经的可调式高血压治疗仪已经问世。介入肾脏病学在其他内科疾病领域也展现出广阔的应用前景。

（付　平）

笔记



第十一章　遗传性肾脏疾病

遗传性肾脏疾病是指明确与遗传缺陷有关并主要累及肾脏的一类疾病，种类繁多，遗传方式不一。除累及肾脏外，遗传性肾脏疾病常伴其他器官受累。按其发病率从高到低排列为遗传性肾囊肿疾病、遗传性肾小球疾病和遗传性肾小管疾病等。遗传性肾囊肿疾病主要包括常染色体显性多囊肾病和常染色体隐性多囊肾病；遗传性肾小球疾病主要包括 Alport 综合征、薄基底膜肾病和 Fabry 病；遗传性肾小管疾病主要包括肾性尿崩症、肾小管酸中毒及胱氨酸尿症。本章重点介绍常染色体显性多囊肾病和 Alport 综合征。

第一节　常染色体显性多囊肾病

常染色体显性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease，ADPKD）是最常见的遗传性肾脏病，发病率约为 1/1000～1/400。主要表现为双侧肾脏出现大小不一的囊肿，囊肿进行性增大，最终破坏肾脏结构和功能，导致终末期肾衰竭。除累及肾脏外，ADPKD 还伴有肝囊肿、胰腺囊肿、颅内动脉瘤和心脏瓣膜异常等肾外表现。

【发病机制】

目前已知引起 ADPKD 的突变基因主要有两个，按照发现先后分别命名为 *PKD*1 和 *PKD*2。分别定位于第 16 染色体的短臂（16p13.3）和第 4 染色体的长臂（4q22-23）上，其编码蛋白产物分别为多囊蛋白-1（polycystin-1，PC-1）和多囊蛋白-2（polycystin-2，PC-2）。其中 *PKD*1 突变导致的常染色体显性多囊肾病患者占 85%，而其余大多为 *PKD*2 突变所致。PC-1 及 PC-2 之间存在明确的相互作用，形成多囊蛋白复合体并共同表达在肾小管细胞纤毛上，发挥正常生理功能。纤毛由肾小管上皮细胞伸入管腔，与尿液直接接触，主要功能是作为机械感受器感受尿流刺激，激活局部钙内流参与调节细胞周期、分裂及凋亡等生物学过程。

*PKD*1 和 *PKD*2 突变引起囊肿发生、发展的机制尚未阐明。目前认为 ADPKD 患者胚胎期从父母遗传的 *PKD*1 及 *PKD*2 基因杂合子突变并不足以引起肾囊肿发生，后天在毒素、感染等环境因素的“二次打击”下，部分肾小管细胞又发生体细胞突变，引起多囊蛋白复合体和肾脏纤毛功能障碍时才出现肾囊肿。病理生理表现为细胞周期调控和代谢异常，上皮细胞异常增殖和凋亡；细胞外基质成分异常，肾小管壁易扩张形成囊肿，并逐渐与肾小管分离形成封闭的囊肿；细胞极性改变，小管细胞腔膜面持续分泌液体，囊肿进行性增大；同时间质炎症纤维化，血管硬化，最终引起慢性肾衰竭。

【临床表现】

ADPKD 病程较长，进展相对缓慢，一般在 30 岁以后出现症状。该病可累及多个系统，临床表现多样，主要包括肾脏表现及肾外表现。

（一）肾脏表现

肾脏结构异常即囊肿形成是最主要肾脏表现。初起肾内仅有少数小囊肿，肾脏大小正常，随着年龄增长，肾囊肿的体积和数目逐渐增加，表现为双侧肾脏皮、髓质布满多个不小不等的液性囊肿，肾脏体积也逐渐增大。可在腹部触及肿大的肾脏，质地较硬，表面可呈结节状，随呼吸移动，双侧肾脏大小可不对称。肾脏手术切除大体标本见图 5-11-1。

背部或季肋部疼痛是较常见的早期症状。急性疼痛常提示囊肿破裂出血、结石或血块引起的尿路梗阻或合并感染。慢性疼痛为增大的肾脏或囊肿牵拉包膜，压迫邻近器官所致。其他肾

笔记



图 5-11-1　肾脏大体标本

脏表现还包括高血压、蛋白尿、血尿和感染。高血压是最常见的早期表现，是促进肾功能恶化的主要危险因素。蛋白尿一般为持续性，定量多<1g/24h，中、大量蛋白尿患者较无蛋白尿或轻度蛋白尿患者病程进展更快。肉眼血尿或镜下血尿多为自发性，也可发生于剧烈运动或创伤后。引起血尿的原因有囊肿壁血管破裂、结石或感染等。血尿的发生频率随囊肿的增大而增加，且与肾功能恶化速度成正比。泌尿道和囊肿感染是多囊肾病患者发热的首要病因，女性较男性多见。主要表现为膀胱炎、肾盂肾炎、囊肿感染和肾周脓肿，逆行感染为主要途径。ADPKD 进展最终导致肾功能进行性下降，表现为尿液浓缩功能障碍、夜尿增加、贫血等，慢性肾衰竭目前仍然是 ADPKD 主要死亡原因。

（二）肾外表现

可分为囊性和非囊性两种。囊肿可累及肝脏、胰腺、脾脏、卵巢及蛛网膜等器官，其中肝囊肿是最常见的肾外表现，极少影响肝脏功能，大多数患者无症状，少数可表现为疼痛、囊肿感染和出血。非囊性病变包括心脏瓣膜异常、结肠憩室和颅内动脉瘤等。二尖瓣脱垂见于 26% 的 ADPKD 患者，可出现心悸和胸痛。合并结肠憩室的患者结肠穿孔的发生率明显增加。肾外表现中颅内动脉瘤危害最大，发生率随年龄增长而增加，通常无症状，或仅表现出神经定位体征和头痛。一旦颅内动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血或颅内出血时，可出现剧烈头痛、癫痫发作和神志改变，是 ADPKD 患者早期死亡的最主要原因。

【诊断】

ADPKD 的诊断主要根据家族遗传史、临床表现、影像学检查及分子遗传学诊断。

（一）家族遗传史

ADPKD 具有常染色体显性遗传特征，即代代发病，男女发病率相等，父母一方患病，子代发病机率为 50%。但仅约 60% 患者有明确家族史。

（二）临床诊断标准

主要标准有：①影像学检查发现肾脏皮、髓质弥漫散布许多充满液体的囊肿；②明确的多囊肾病家族遗传史。

次要标准有：①多囊肝；②肾衰竭；③腹壁疝；④心脏瓣膜病；⑤胰腺囊肿；⑥脑动脉瘤；⑦精囊腺囊肿；⑧眼睑下垂。如具有两项主要标准及一项次要标准，临床即可确诊。如仅有第一项主要标准，无多囊肾病家族遗传史，则要有三项以上的次要标准，才能确诊。

（三）影像学检查

超声检查敏感性高，无放射性，无创伤性，经济、简便，是首选的诊断方法。肾脏超声表现为肾体积明显增大，肾内多个大小不等的囊肿与肾实质回声增强。Ravine 等于 1994 年提出了以下 B 超诊断标准：30 岁以下患者单侧或双侧肾脏有 2 个囊肿；30～59 岁患者双侧肾脏囊肿至少各 2

笔记

个;60 岁以上患者双侧肾脏囊肿至少各 4 个;如果同时具有其他 ADPKD 表现,如肝囊肿等,诊断标准可适当放宽。此标准诊断敏感性为 97%,特异性为 90%。高分辨率超声可发现直径 0.2cm 的微小囊肿,因此也常作为产前诊断和 ADPKD 患者直系亲属的检查方法。CT 和 MRI 诊断 ADPKD 分辨率高,但由于检查费用较高,不作首选(图 5-11-2)。当囊肿发生出血或感染时,CT 和 MRI 可提供有价值的信息。MRI 可通过计算囊肿与正常肾组织截面积比值监测肾脏体积变化,客观地量化 ADPKD 进展速度。

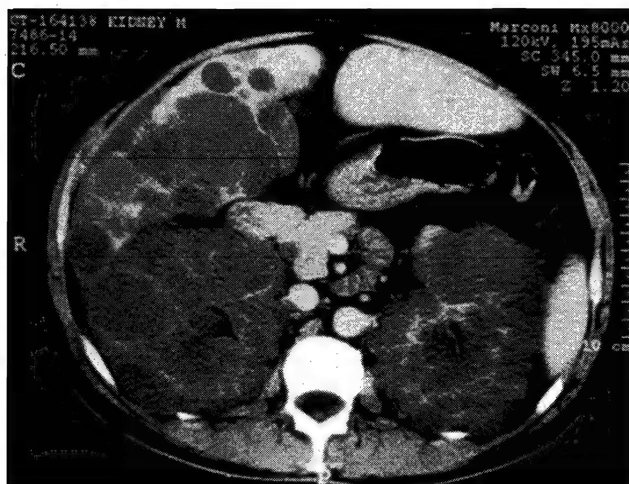


图 5-11-2 多囊肾病的 CT 表现

(四)分子遗传学诊断

目前多用于囊肿发生前和产前诊断,以及无明确家族遗传史而与其他囊肿性疾病鉴别困难者。主要包括基因连锁分析、微卫星 DNA 检测、单核苷酸多态性和直接检测基因突变等技术,以变性高效液相色谱分析检测基因突变最常用。该技术对 *PKD*1 突变检出率约为 75%,对 *PKD*2 突变检出率在 90% 左右。ADPKD 分子诊断方法的建立和完善大大推动了产前诊断临床应用。目前产前诊断已经可以提前至胚胎植入前诊断(preimplantation genetic diagnosis,PGD),即直接取出母亲的卵子与父亲的精子进行体外受精,从发育的胚胎中取出单细胞进行基因分析。正常胚胎植入母体子宫继续妊娠,患病胚胎就终止妊娠。产前诊断对优生优育,提高人口素质均有重大意义。

【鉴别诊断】

ADPKD 需与其他肾脏囊肿性疾病相鉴别。

(一)常染色体隐性多囊肾病

发病率低,起病早,多在胚胎及婴幼儿期发病,合并先天性肝纤维化,导致门静脉高压、胆道发育不全等。发生于成人时,可行肝脏超声、肝活检鉴别,突变基因检测可确定诊断。

(二)多囊性肾发育不良

婴儿最常见的肾囊肿性疾病。双侧病变的婴儿不能存活,存活者多为单侧病变。发育不良的一侧肾脏布满囊肿,无泌尿功能,健侧肾脏可无囊肿。

(三)单纯性肾囊肿

发病率随年龄上升,无家族史,肾脏体积正常,典型肾囊肿为单腔,位于皮质,无肝囊肿等肾外表现。一般无症状,呈良性经过。

(四)获得性肾囊肿

见于肾衰竭长期透析患者,透析时间 10 年以上者 90% 并发肾囊肿,无家族史,一般情况下,患者无临床症状,但囊肿恶变率较高,应予重视。

笔记

【治疗】

ADPKD 目前尚无特效治疗药物。治疗原则主要为对症处理、预防和治疗并发症、尽最大可能延缓肾功能进行性恶化。进入终末期肾病时，则进行肾脏替代治疗。

（一）一般治疗

限制含咖啡因饮料。高血压时限盐，病程晚期推荐低蛋白饮食，避免应用肾毒性药物。大多数患者早期无需改变生活方式或限制体力活动，但要鼓励患者多喝水。当囊肿较大时，应避免剧烈的体力活动和外力撞击，以免囊肿破裂出血。

（二）控制并发症

1. 疼痛 急性疼痛常为囊肿出血、感染或结石引起，针对病因进行治疗。慢性疼痛多因肾脏体积增大所致，一过性疼痛卧床休息并观察，如果疼痛持续或较重可予止痛剂，止痛剂不能缓解可考虑手术治疗，包括囊肿穿刺硬化，腹腔镜或开放手术囊肿去顶减压术及多囊肾切除术。

2. 出血 多为囊肿出血所致，呈自限性，卧床休息、止痛、适当饮水防止血凝块阻塞输尿管等保守治疗效果较好。对于出血量大，内科治疗无效者，可选择介入治疗或手术治疗，如选择性肾动脉栓塞治疗或单侧肾脏切除术。

3. 高血压 首选药物为血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）。ADPKD 晚期高血压通常较为顽固，多需联合用药。对于药物不能控制的高血压，可考虑肾囊肿去顶减压术、肾血管栓塞术或肾脏切除术。

4. 感染 膀胱炎和肾盂肾炎应选用敏感抗生素治疗，疗程应达 1～2 周。囊肿感染时应静脉联合应用水溶性和脂溶性抗生素，必要时针对感染囊腔局部使用敏感抗生素和引流，囊肿感染一般需要 2 周以上的疗程。

（三）肾外症状的处理

1. 多囊肝 无症状时不需治疗。囊肿导致肝脏体积过大时，可引起腹部胀痛、呼吸困难、胃食管反流，甚至门静脉高压症。治疗主要针对减少囊肿和肝体积，可行肝囊肿穿刺硬化、腹腔镜下或开放手术囊肿去顶减压术，甚至行肝部分切除术或肝移植术。

2. 颅内动脉瘤 对于有动脉瘤和蛛网膜下腔出血家族史的 ADPKD 患者，应进行 MRI 血管造影检查明确诊断。随着动脉瘤增大，动脉瘤破裂危险增加。直径大于 10mm 的动脉瘤应采取介入或手术治疗。

（四）肾脏替代治疗

ADPKD 患者进入 ESRD 后的肾脏替代治疗包括腹膜透析、血液透析和肾移植。传统观念认为，由于增大的肾脏使有效腹膜透析面积下降，可能影响腹透的效果，所以应首选血液透析。但近年来临床研究发现 ADPKD 患者腹膜透析与血液透析的并发症和长期生存率并无明显差异，因此，腹膜透析也可成为肾脏替代治疗的选择。ADPKD 患者移植后肾成活率、并发症发生率与其他肾移植人群相似。

第二节 Alport 综合征

Alport 综合征（Alport syndrome，AS）是一种主要表现为血尿、肾功能进行性减退、感音神经性耳聋和眼部异常的遗传性肾小球疾病。主要由于编码肾小球基底膜Ⅳ型胶原的基因发生突变所致。基因突变的发生率约为 1/10 000～1/5000。

【遗传方式及发病机制】

Alport 综合征是一种遗传异质性疾病。现已证实存在三种遗传方式，即 X 连锁显性遗传（X-linked dominant，XL）、常染色体隐性遗传（autosomal recessive，AR）和常染色体显性遗传（au-

笔记

tosomal dominant, AD)。其中X连锁显性遗传最常见,约占80% ~85%,因 *COL4A5* 基因突变或 *COL4A5* 和 *COL4A6* 两个基因突变所致。常染色体隐性遗传约占14% ~15%,因 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因突变所致。常染色体显性遗传非常罕见,仅在几个无关家系中确定了 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因突变。

【肾脏病理】

肾活检组织光镜改变不具特征性,大多表现为局灶节段性肾小球硬化,肾间质可见泡沫细胞,免疫荧光亦无特征性变化,可见IgM和C3在肾小球系膜区及沿GBM呈节段性或弥漫性颗粒状沉积,也可以为完全阴性。电镜下可观察到Alport综合征特异性的病理改变:GBM不规则增厚、变薄或厚薄相间,以及致密层分裂。肾组织中Ⅳ型胶原α_3链、α_4链和α_5链染色缺失或不完全表达为Alport综合征特征性表现。

【临床表现】

(一)肾脏表现

血尿是最常见的临床表现,几乎存在于所有患者。出生后即可出现,呈间歇性或持续性,发作性肉眼血尿亦不少见,常与上呼吸道感染有关。在疾病早期常无蛋白尿或仅少量,但随疾病进展逐渐增多,少数出现大量蛋白尿。X连锁显性遗传型男性患者预后极差,几乎全部将发展至终末期肾病,而女性常无肾衰竭或出现较晚。常染色体隐性遗传型患者于青春期出现肾衰竭,30岁前几乎所有患者均出现肾衰竭,而常染色体显性遗传型患者临床表现较轻。

(二)肾外表现

感音神经性耳聋是Alport综合征最常见的肾外表现。主要为进行性,两侧不完全对称,初为高频区听力下降,累及频率范围多在2000 ~8000Hz之间。耳聋并非先天存在,不同基因突变类型其进展至完全性耳聋的时间各不相同。15% ~30%的患者可出现眼部损害,前锥形晶状体被认为是特征性改变。患者可表现为进行性近视,甚至导致前极性白内障或前囊自发穿孔。部分患者还可表现为血小板减少性紫癜、弥漫性平滑肌瘤和甲状腺病变等。

【诊断】

Alport综合征的诊断须结合家族史、临床表现、皮肤和(或)肾活检、组织免疫荧光和电镜检查进行综合分析。

诊断Alport综合征有10条标准:①肾炎家族史,或先证者的一级亲属或女方的男性亲属中有不明原因的血尿;②持续性血尿,无其他遗传性肾脏病的证据,如薄基底膜肾病、多囊肾病或IgA肾病;③双侧2000 ~8000Hz的感音神经性耳聋,耳聋呈进行性,婴儿早期没有,但多于30岁前出现;④*COL4An*(n=3,4或5)基因突变;⑤免疫荧光检查显示肾小球和(或)皮肤基底膜完全不表达或部分表达Ⅳ型胶原α_3链、α_4链和α_5链;⑥肾小球基底膜的超微结构显示广泛异常,尤其是增厚、变薄和分层;⑦眼部病变,包括前圆锥形晶状体、后囊下白内障和视网膜斑点等;⑧先证者或至少两名家系成员逐渐发展至终末期肾病;⑨巨血小板减少症或白细胞包涵体;⑩食管和(或)女性生殖道弥漫性平滑肌瘤。

若诊断Alport综合征家系,直系家庭成员需符合4条标准(并非同一人必须具备所有4条标准);当判断Alport综合征家系中家庭成员是否受累时,如果该个体符合相应遗传类型,且符合标准2 ~10条中的1条,可作拟诊,符合2条便可诊断;对于无家族史患者的诊断,至少应符合其中4条。

【治疗】

目前无特异性治疗方法,积极治疗高血压、控制蛋白尿可有效延缓肾病进展。初步研究显示血管紧张素转化酶抑制剂对减轻蛋白尿有一定效果。Alport综合征进展至ESRD时,血液透

笔记



析或者接受肾移植是有效的治疗措施。少数患者(3% ~5%)移植后可出现抗 GBM 抗体介导的肾病,其机制在于肾基底膜抗原的暴露。移植后抗 GBM 抗体肾病的治疗同原发性抗 GBM 肾炎,在这类患者中常见移植肾失功能。尽管已经确定了 Alport 综合征的突变基因,但实施基因治疗还需做进一步探索。

(梅长林)

笔记



第十二章　急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)以往称为急性肾衰竭(acute renal failure,ARF),是指由多种病因引起的肾功能快速下降而出现的临床综合征。可发生于既往无肾脏病者,也可发生在原有慢性肾脏病的基础上。与ARF相比,AKI的提出更强调对这一综合征早期诊断、早期治疗的重要性。约5%住院患者可发生AKI,在重症监护室(ICU)其发生率高达30%,尽管肾病学界对AKI日趋重视,但目前仍无特异治疗,死亡率高,是肾脏病中的急危重症。

【病因和分类】

AKI病因多样,根据病因发生的解剖部位不同可分为三大类:肾前性、肾性和肾后性。

肾前性AKI的常见病因包括血容量减少(如各种原因引起的液体丢失和出血)、有效动脉血容量减少和肾内血流动力学改变等。肾后性AKI源于急性尿路梗阻,从肾盂到尿道任一水平尿路上均可发生梗阻。肾性AKI有肾实质损伤,包括肾小管、肾间质、肾血管和肾小球性疾病导致的损伤。肾小管性AKI的常见病因是肾缺血或肾毒性物质(包括外源性毒素,如生物毒素、化学毒素、抗生素、对比剂等和内源性毒素,如血红蛋白、肌红蛋白等)损伤肾小管上皮细胞,可引起急性肾小管坏死(acute tubular necrosis,ATN)。

【发病机制】

(一)肾前性AKI

肾前性AKI最常见,由肾脏血流灌注不足所致,见于细胞外液容量减少,或虽然细胞外液容量正常,但有效循环容量下降的某些疾病,或某些药物引起的肾小球毛细血管灌注压降低。常见病因包括:①有效血容量不足;②心排量降低;③全身血管扩张;④肾动脉收缩;⑤肾自主调节反应受损。

在肾前性AKI早期,肾脏血流自我调节机制通过调节肾小球出球和入球小动脉的血管张力,即入球小动脉扩张和出球小动脉收缩,以维持肾小球滤过率(GFR)和肾血流量,可使肾功能维持正常。当血压过低,超过自我调节能力即可导致GFR降低,但短期内并无明显的肾实质损伤。如果肾灌注量减少能在6小时内得到纠正,则血流动力学损害可以逆转,肾功能也可迅速恢复。但若低灌注持续,则可发生肾小管上皮细胞明显损伤,继而发展为ATN。

(二)肾性AKI

按照损伤部位,肾性AKI可分为小管性、间质性、血管性和小球性。其中以ATN最为常见。本章主要介绍ATN。

不同病因、不同程度的ATN,可以有不同的始动因素和持续发展因素。中毒性和缺血性ATN可是多因素的,如中毒性ATN可发生在老年、糖尿病等多种易患因素基础之上,也可有缺血因素参与。中毒性和缺血性损害也可一起引起ATN。但其发病机制仍未完全阐明,目前认为主要涉及小管、血管和炎症因子等方面。

1. 小管因素　缺血/再灌注、肾毒性物质可引起近端肾小管损伤,包括亚致死性可逆性功能紊乱、小管上皮细胞凋亡或坏死,并导致小管对钠重吸收减少,管-球反馈增强,小管管型形成导致小管梗阻,管内压增加,GFR下降。小管严重受损可导致肾小球滤过液的反渗,通过受损的上皮或小管基底膜漏出,致肾间质水肿和肾实质进一步损伤。

2. 血管因素　肾缺血既可通过血管作用使入球小动脉细胞内钙离子增加,从而对血管收缩刺激和肾自主神经刺激敏感性增加,导致肾自主调节功能损害、血管舒缩功能紊乱和内皮损伤,也可产生炎症反应。血管内皮损伤和炎症反应均可引起血管收缩因子(如内皮素、肾内肾素-血

笔记

管紧张素系统、血栓素 A_2 等）产生过多，而血管舒张因子，主要为一氧化氮（NO）、前列腺素（PGI_2、PGE_2）合成减少。这些变化可进一步引起血流动力学异常，包括肾血流量下降，肾内血流重新分布，肾皮质血流量减少，肾髓质充血等，这些均可引起 GFR 下降。

3. 炎症因子的参与 缺血性 AKI 实际是一种炎症性疾病，肾缺血可通过炎症反应直接使血管内皮细胞受损，也可通过小管细胞产生炎症介质（IL-6、IL-18、TNFα、TGFβ、MCP-1、RANTES 等）使内皮细胞受损，受损的内皮细胞表达上调 ICAM-1 和 P 选择素，使白细胞黏附及移行增加，炎症反应导致肾组织的进一步损伤，GFR 下降。

（三）肾后性 AKI

双侧尿路梗阻或孤立肾患者单侧尿路出现梗阻时可发生肾后性 AKI。尿路发生梗阻时，尿路内反向压力首先传导到肾小球囊腔，由于肾小球入球小动脉扩张，早期 GFR 尚能暂时维持正常。如果梗阻持续无法解除，肾皮质大量区域出现无灌注或低灌注状态，GFR 将逐渐降低。

【病理】

由于病因及病变的严重程度不同，病理改变可有显著差异。一般大体检查见肾脏肿大、苍白、重量增加，切面皮质苍白，髓质呈暗红色。典型 ATN 常表现为小管上皮细胞脱落和近端小管上皮细胞刷状缘的改变。光镜检查可见肾小管上皮细胞片状和灶状坏死，从基底膜上脱落，脱落的上皮细胞与细胞碎片、Tamm-Horsfall 蛋白和色素等构成管型，引起小管管腔堵塞。肾缺血严重者，肾小管基底膜常遭破坏。如基底膜完整性存在，则肾小管上皮细胞可迅速再生，否则上皮细胞不能再生。

【临床表现】

典型 ATN 临床病程可分为三期。

（一）起始期

此期患者常遭受低血压、缺血、脓毒血症和肾毒素等因素影响，但尚未发生明显的肾实质损伤，在此阶段 AKI 是可预防的。但随着肾小管上皮细胞发生明显损伤，GFR 下降，则进入维持期。

（二）维持期

又称少尿期。该期一般持续 7～14 天，但也可短至数天，长至 4～6 周。GFR 保持在低水平。许多患者可出现少尿（$<$400ml/d）和无尿（$<$100ml/d）。但也有些患者尿量在 400ml/d 以上，称为非少尿型 AKI，其病情大多较轻，预后较好。然而，不论尿量是否减少，随着肾功能减退，可出现一系列临床表现。

1. AKI 的全身症状

（1）消化系统：食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，严重者可发生消化道出血。

（2）呼吸系统：除感染外，主要是因容量负荷过多导致的急性肺水肿，表现为呼吸困难、咳嗽、憋气等症状。

（3）循环系统：多因少尿和未控制饮水，以致体液过多，出现高血压及心力衰竭表现；因毒素蓄积、电解质紊乱、贫血及酸中毒引起各种心律失常及心肌病变。

（4）神经系统：出现意识障碍、躁动、谵妄、抽搐、昏迷等尿毒症脑病症状。

（5）血液系统：可有出血倾向及轻度贫血表现。

需要指出的是，感染是 AKI 常见而严重的并发症。在 AKI 同时或在疾病发展过程中还可合并多个脏器衰竭，死亡率很高。

2. 水、电解质和酸碱平衡紊乱 可表现为：①代谢性酸中毒：主要因为肾排酸能力减低，同时又因合并高分解代谢状态，使酸性产物明显增多。②高钾血症：除肾排泄钾减少外，酸中毒、组织分解过快也是原因之一。在严重创伤、烧伤等所致横纹肌溶解引起的 AKI，每日血钾可上升 1.0～2.0mmol/L。③低钠血症：主要由水潴留引起的稀释性低钠。此外，还可有低钙、高磷血

笔记

症，但远不如慢性肾衰竭时明显。

（三）恢复期

从肾小管细胞再生、修复，直至肾小管完整性恢复称为恢复期。GFR 逐渐恢复正常或接近正常范围。少尿型患者开始出现利尿，可有多尿表现，在不使用利尿剂的情况下，每日尿量可达 3000～5000ml，或更多。通常持续 1～3 周，继而逐渐恢复。与 GFR 相比，肾小管上皮细胞功能（溶质和水的重吸收）的恢复相对延迟，常需数月后才能恢复。少数患者可遗留不同程度的肾脏结构和功能缺陷。

【实验室检查】

（一）血液检查

可有轻度贫血、血肌酐和尿素氮进行性升高，血清钾浓度升高，血 pH 值和碳酸氢根离子浓度降低，血清钠浓度正常或偏低，血钙降低，血磷升高。

（二）尿液检查

尿蛋白多为±～+，常以小分子蛋白为主。尿沉渣检查可见肾小管上皮细胞、上皮细胞管型和颗粒管型及少许红、白细胞等；尿比重降低且较固定，多在 1.015 以下，因肾小管重吸收功能损害，尿液不能浓缩所致；尿渗透压低于 350mOsm/kg H_2O，尿与血渗透浓度之比低于 1.1；尿钠含量增高，多在 20～60mmol/L，肾衰指数和钠排泄分数常大于 1。应注意尿液指标检查须在输液、使用利尿药、高渗药物前进行，否则会影响结果。

（三）影像学检查

尿路超声显像对排除尿路梗阻很有帮助。必要时 CT 等检查显示是否存在着与压力相关的扩张，如有足够的理由怀疑由梗阻所致，可做逆行性造影。CT、MRI 或放射性核素检查对发现血管病变有帮助，但要明确诊断仍需行肾血管造影。

（四）肾活检

是重要的诊断手段。在排除了肾前性及肾后性原因后，没有明确致病原因（肾缺血或肾毒素）的肾性 AKI 具有肾活检指征。活检结果可确定包括急性肾小球肾炎、系统性血管炎、急进性肾炎及急性间质性肾炎等肾脏疾病。此外，原有肾脏疾病出现 AKI 以及肾功能持续不能恢复等情况，也需行肾活检明确诊断。

【诊断与鉴别诊断】

根据原发病因，肾功能急性进行性减退，结合相应临床表现和实验室检查，一般不难作出诊断。但既往有关诊断标准并不统一。

AKI 诊断标准为：肾功能在 48 小时内突然减退，血清肌酐绝对值升高≥0.3mg/dl（26.5μmol/L），或 7 天内血清肌酐增至≥1.5 倍基础值，或尿量<0.5ml/（kg·h），持续时间>6 小时。根据血清肌酐和尿量进一步分期（表 5-12-1）。

表 5-12-1 AKI 的分期标准

分期	血清肌酐	尿量
1 期	增至基础值 1.5～1.9 倍 或升高≥0.3mg/dl（26.5μmol/L）	<0.5ml/（kg·h），持续 6～12 小时
2 期	增至基础值 2.0～2.9 倍	<0.5ml/（kg·h），时间≥12 小时
3 期	增至基础值 3 倍 或升高≥4.0mg/dl（353.6μmol/l） 或开始肾脏替代治疗 或<18 岁患者 eGFR<35ml/（min·1.73m²）	<0.3ml/（kg·h），时间≥24 小时 或无尿≥12 小时

笔记

由于影响因素多，血肌酐和尿量不够敏感，因此不是AKI最佳诊断标记物。目前一些新型肾小管上皮细胞损伤标记物试用于AKI早期诊断，研究较多的包括肾损伤分子-1（KIM-1）、白细胞介素-18（IL-18）及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）等。

在鉴别诊断方面，首先应排除慢性肾脏病（CKD）基础上的AKI，有CKD病史，或存在老年、高血压、糖尿病等CKD易患因素，双肾体积缩小，显著贫血、肾性骨病和神经病变等提示CKD基础上的AKI。其次应除外肾前性和肾后性原因。在确定为肾性AKI后，尚应鉴别是肾小球、肾血管还是肾间质病变引起。AKI病因不同，其治疗方法不同。

（一）ATN与肾前性少尿鉴别

1. 补液试验　发病前有容量不足、体液丢失等病史，体检发现皮肤和黏膜干燥、低血压、颈静脉充盈不明显者，应首先考虑肾前性少尿，可进行补液试验，即输注5%葡萄糖溶液200～250ml，并注射袢利尿剂呋塞米40～100mg，以观察输液后循环系统负荷情况。如果补液后血压恢复正常，尿量增加，则支持肾前性少尿的诊断。低血压时间长，特别是老年伴心功能不全时，补液后无尿量增多者应怀疑肾前性AKI已进展为ATN。

2. 尿液分析　尿液检测对于区分ATN和肾前性少尿具有重要意义，同时结合血液检测结果，有助于两者的鉴别。但必须在输液、使用利尿剂或高渗药物前留取尿液标本，否则结果不可靠（表5-12-2）。

表5-12-2　鉴别肾前性AKI及ATN的尿液诊断指标

诊断指标	肾前性AKI	ATN
尿沉渣	透明管型	棕色颗粒管型
尿比重	>1.020	<1.010
尿渗透压（mOsm/kg H_2O）	>500	<350
血尿素氮/血肌酐	>20	<10～15
尿肌酐/血肌酐	>40	<20
尿钠浓度（mmol/L）	<20	>40
肾衰指数	<1	>1
钠排泄分数（%）	<1	>1

注：$肾衰指数=\frac{尿钠}{尿肌酐/血肌酐}$

$钠排泄分数=\frac{尿钠/血钠}{尿肌酐/血肌酐}\times 100\%$

（二）ATN与肾后性尿路梗阻鉴别

有结石、肿瘤或前列腺肥大病史患者，突发完全无尿或间歇性无尿；肾绞痛，季肋部或下腹部疼痛；肾区叩击痛阳性；如膀胱出口处梗阻，则膀胱区因积尿而膨胀，叩诊呈浊音均提示存在尿路梗阻的可能。超声显像和X线检查等可帮助确诊。

（三）ATN与其他肾性AKI鉴别

肾性AKI可见于急进性肾小球肾炎、急性间质性肾炎等以及全身性疾病的肾损害如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎等。肾病综合征有时亦可引起AKI。此外，系统性血管炎、血栓性微血管病、恶性高血压等也会引起AKI。通常根据各种疾病所具有的特殊病史、临床表现、实验室检查及对药物治疗的反应可作出鉴别诊断。肾活检常可帮助鉴别。

【治疗】

早期诊断、及时干预能最大限度地减轻肾损伤、促进肾功能恢复。AKI治疗主要包括尽早识别并纠正可逆病因、维持内环境稳定、营养支持、防治并发症及肾脏替代治疗等方面。

笔记

（一）尽早纠正可逆病因

AKI治疗首先要纠正可逆的病因。对于各种严重外伤、心力衰竭、急性失血等都应进行相关治疗，包括输血，等渗盐水扩容，处理血容量不足、休克和感染等。停用影响肾灌注或肾毒性的药物。存在尿路梗阻时，应及时采取措施去除梗阻。

（二）维持体液平衡

每日补液量应为显性失液量加上非显性失液量减去内生水量。由于非显性失液量和内生水量估计常有困难，因此每日大致的进液量，可按前一日尿量加500ml计算。发热患者只要体重不增加即可增加进液量。

在容量控制治疗中应用袢利尿剂可增加尿量，从而有助于清除体内过多的液体。当使用后尿量并不增加时，应停止使用以防止不良反应发生。

（三）饮食和营养

补充营养以维持机体的营养状况和正常代谢，有助于损伤细胞的修复和再生，提高存活率。AKI患者每日所需能量应为1.3倍基础能耗量（BEE），即147kJ/（kg·d）[35kcal/（kg·d）]，主要由碳水化合物和脂肪供应；蛋白质摄入量应限制为0.8g/（kg·d），对于有高分解代谢或营养不良以及接受透析的患者蛋白质摄入量可放宽。尽量减少钠、钾、氯的摄入量。

（四）高钾血症

血钾超过6.5mmol/L，心电图表现为QRS波增宽等明显的变化时，应予以紧急处理。包括：①钙剂：10%葡萄糖酸钙10～20ml稀释后缓慢静脉注射（5分钟）；②11.2%乳酸钠或5%碳酸氢钠100～200ml静滴，以纠正酸中毒并同时促进钾离子向细胞内流动；③50%葡萄糖溶液50～100ml加胰岛素6～12U缓慢地静脉注射，可促进糖原合成，使钾离子向细胞内移动；④口服聚磺苯乙烯15～30g，每日3次。以上措施无效，或为高分解代谢型ATN的高钾血症患者，血液透析是最有效的治疗。

（五）代谢性酸中毒

应及时治疗，如血清HCO_3^-浓度低于15mmol/L，可选用5%碳酸氢钠100～250ml静滴。对于严重酸中毒患者，应立即予以透析治疗。

（六）感染

是常见并发症，也是死亡主要原因之一。应尽早使用抗生素，但不提倡预防使用抗生素。根据细菌培养和药物敏感试验选用对肾脏无毒性或毒性低的药物，并按GFR调整用药剂量。

（七）肾脏替代疗法

严重高钾血症（>6.5mmol/L）、代谢性酸中毒（pH<7.15）、容量负荷过重对利尿剂治疗无效、心包炎和严重脑病等都是透析治疗指征。对非高分解型、无少尿患者，可试行内科综合治疗。重症患者倾向于早期进行透析，其目的在于：①对容量负荷过重者可清除体内过多的水分；②清除尿毒症毒素；③纠正高钾血症和代谢性酸中毒以稳定机体的内环境；④有助于液体、热量、蛋白质及其他营养物质的补充。

AKI的透析治疗可选择腹膜透析（PD）、间歇性血液透析（IHD）或连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）。腹膜透析无需抗凝和很少发生心血管并发症，适合于血流动力学不稳定的患者，但其透析效率较低，且有发生腹膜炎的危险，在重症AKI已少采用。血液透析的优点是代谢废物的清除率高、治疗时间短，但易有心血管功能不稳定和症状性低血压，且需要应用抗凝药，对有出血倾向的患者增加治疗的风险。CRRT包括连续性静-静脉血液滤过（CVVH）、连续性静-静脉血液透析（CVVHD）、连续性静-静脉血液透析滤过（CVVHDF）等一系列方法，对血流动力学影响较小，适用于多器官衰竭患者，但要注意监护及肝素用量。

（八）多尿期的治疗

笔记

多尿开始时，由于GFR尚未恢复，肾小管的浓缩功能较差，治疗仍应以维持水、电解质和酸

碱平衡，控制氮质血症和预防各种并发症为主。已行透析的患者，应继续透析。多尿期1周后可见血肌酐和尿素氮水平逐渐降至正常范围，饮食中蛋白质摄入量可逐渐增加，并逐渐减少透析频率直至停止透析。

（九）恢复期的治疗

一般无需特殊处理，定期随访肾功能，避免使用肾毒性药物。

【预后】

AKI预后与病因及并发症严重程度有关。肾前性因素导致的AKI，如能早期诊断和治疗，肾功能多可恢复至基线值，死亡率小于10%。肾后性AKI如果能及时解除梗阻，肾功能也大多恢复良好。肾性AKI预后存在较大差异，无并发症者死亡率在10%～30%，合并多脏器衰竭时死亡率达30%～80%。部分AKI患者肾功能不能完全恢复。CKD患者发生AKI后，肾功能常不能恢复至基线水平，加快进入终末期肾病。

【预防】

积极治疗原发病，及时发现导致急性肾小管坏死的危险因素并加以去除，是防止发生AKI的关键。在老年、糖尿病、原有CKD及危重病患者，尤应注意避免肾毒性药物、造影剂、肾血管收缩药物的应用及避免肾缺血和血容量减少。高危患者如必须造影检查应给予水化疗法。

（梅长林）

笔记



第十三章　慢性肾衰竭

慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)为各种慢性肾脏病持续进展的共同结局。它是以代谢产物潴留,水、电解质及酸碱代谢失衡和全身各系统症状为表现的一种临床综合征。

我国慢性肾衰竭发病率约为100/百万人口，男女发病率分别占55%和45%，高发年龄为40~50岁。

【定义、病因和发病机制】

(一) 定义和分期

各种原因引起的肾脏结构和功能障碍≥3个月,包括肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常,及影像学检查异常;或不明原因的GFR下降(<60ml/min)超过3个月,称为慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)。目前国际公认的慢性肾脏病分期依据美国肾脏基金会制定的指南分为1~5期,见表5-13-1。该分期方法将GFR正常(≥90ml/min)的慢性肾脏病称为CKD 1期,其目的是为了早期识别和防治CKD;同时将终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)的诊断放宽到GFR<15ml/min,有助于晚期CRF的及时诊治。应当指出,单纯GFR轻度下降(60~89ml/min)而无肾损害其他表现者,不能认为存在CKD;只有当GFR<60ml/min时,才可按CKD 3期对待。同时,慢性肾脏病的病因分类和白蛋白尿分级对肾脏预后和死亡率也有密切关系,需加以重视。

表5-13-1　慢性肾脏病分期及建议

分期	特征	GFR[ml/(min·1.73m²)]	防治目标-措施
1	GFR正常或升高	≥90	CKD诊治;缓解症状;保护肾功能
2	GFR轻度降低	60~89	评估、延缓CKD进展;降低CVD(心血管病)风险
3a	GFR轻到中度降低	45~59	
3b	GFR中到重度降低	30~44	延缓CKD进展;评估、治疗并发症
4	GFR重度降低	15~29	综合治疗;透析前准备
5	ESRD	<15或透析	如出现尿毒症,需及时替代治疗

慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)是指慢性肾脏病引起的GFR下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合征。慢性肾脏病囊括了疾病的整个过程,即CKD 1期至CKD 5期,部分慢性肾脏病在疾病进展过程中GFR可逐渐下降,进展至慢性肾衰竭。慢性肾衰竭则代表慢性肾脏病中GFR下降至失代偿期的那一部分群体,主要为CKD 4~5期。本章节主要介绍慢性肾衰竭。

(二) 患病率与病因

慢性肾脏病的防治已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题,近年来慢性肾脏病的患病率有明显上升趋势。流行病学调查数据显示,2011年美国成人慢性肾脏病患病率已高达15.1%,ESRD患病率为1738/百万人口。我国目前慢性肾脏病患病率为10.8%。

慢性肾脏病与慢性肾衰竭病因主要有糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化、原发性与继发性肾小球肾炎、肾小管间质疾病(慢性间质性肾炎、慢性肾盂肾炎、尿酸性肾病、梗阻性肾病等)、肾血管疾病、遗传性肾病(多囊肾病、遗传性肾炎)等。在发达国家,糖尿病肾病、高血压肾小动脉

笔记

硬化是主要病因；包括中国在内的发展中国家，这两种病因仍位居原发性肾小球肾炎之后，但近年也有明显增高趋势，尤其在老年人群。

（三）慢性肾衰竭进展的危险因素

慢性肾衰竭通常进展缓慢，但在某些诱因下短期内可急剧加重，因此，临床上一方面需要积极控制渐进性发展的危险因素，延缓病情进展；另一方面需注意短期内是否存在急性加重的诱因，以消除可逆性诱因，争取肾功能有一定程度的好转。

1. 慢性肾衰竭渐进性发展的危险因素　包括高血糖、高血压、蛋白尿（包括微量白蛋白尿）、低蛋白血症、吸烟等。此外，贫血、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、老年、营养不良、尿毒症毒素（如甲基胍、甲状旁腺激素、酚类）蓄积等，在慢性肾衰竭病程进展中也起一定作用。

2. 慢性肾衰竭急性加重的危险因素　主要有：①累及肾脏的疾病（原发性或继发性肾小球肾炎、高血压、糖尿病、缺血性肾病等）复发或加重；②有效血容量不足（低血压、脱水、大出血或休克等）；③肾脏局部血供急剧减少（如肾动脉狭窄患者应用 ACEI、ARB 等药物）；④严重高血压未能控制；⑤肾毒性药物；⑥泌尿道梗阻；⑦其他：严重感染、高钙血症、肝衰竭、心力衰竭等。在上述因素中，因有效血容量不足或肾脏局部血供急剧减少致残余肾单位低灌注、低滤过状态，是导致肾功能急剧恶化的主要原因之一；肾毒性药物特别是非甾体抗炎药、氨基糖苷类抗生素、造影剂等的不当使用，也是导致肾功能恶化的常见原因。在慢性肾衰竭病程中出现的肾功能急剧恶化，如处理及时得当，可使病情有一定程度的逆转；但如诊治延误，或这种急剧恶化极为严重，则病情呈不可逆性进展。

（四）慢性肾衰竭的发病机制

1. 慢性肾衰竭进展的机制　尚未完全阐明，目前认为进展的机制可能与以下因素有关。

（1）肾单位高滤过：研究认为慢性肾衰竭时残余肾单位肾小球出现高灌注和高滤过状态是导致肾小球硬化和残余肾单位进一步丧失的重要原因。高灌注和高滤过刺激肾小球系膜细胞增殖和基质增加；损伤内皮细胞和增加血小板集聚；导致微动脉瘤形成；引起炎性细胞浸润、系膜细胞凋亡增加等，因而肾小球硬化不断发展，肾单位进行性丧失。

（2）肾单位高代谢：慢性肾衰竭时残余肾单位肾小管高代谢状况，是肾小管萎缩、间质纤维化和肾单位进行性损害的重要原因之一。高代谢引起肾小管氧消耗增加和氧自由基增多，小管内液 Fe^{2+} 的生成和代谢性酸中毒引起补体旁路途径激活和膜攻击复合物（C5b-9）的形成，均可造成肾小管-间质损伤。

（3）肾组织上皮细胞表型转化的作用：在某些生长因子（如 TGF-β1）或炎症因子的诱导下，肾小管上皮细胞、肾小球上皮细胞（如包曼囊上皮细胞或足细胞）、肾间质成纤维细胞等均可转分化为肌成纤维细胞（myofibroblast，MyoF），在肾间质纤维化、局灶节段性或球性肾小球硬化过程中起重要作用。

（4）细胞因子和生长因子的作用：慢性肾衰竭肾组织内一些细胞因子和生长因子（如 TGF-β_1、白细胞介素-1、单个核细胞趋化蛋白-1、血管紧张素Ⅱ、内皮素-1 等）参与了肾小球和肾小管间质的损伤过程，并对细胞外基质（ECM）的产生起重要的促进作用。某些降解细胞外基质的蛋白酶如基质金属蛋白酶（MMP）表达下调，金属蛋白酶组织抑制物（TIMP）、纤溶酶原激活抑制物（PAI-I）等表达上调，在肾小球硬化和肾间质纤维化过程中也起重要作用。

（5）其他：在多种慢性肾病动物模型中，均发现肾脏固有细胞凋亡增多与肾小球硬化、小管萎缩、间质纤维化有密切关系，提示细胞凋亡可能在慢性肾衰竭进展中起某种作用。此外，醛固酮增多也参与肾小球硬化和间质纤维化的过程。

2. 尿毒症症状的发生机制　虽然血清尿素氮和肌酐水平被用于评价肾小球滤过功能，但这两种分子本身与尿毒症症状和体征无关。尿毒症症状及体内各器官系统损害的原因主要有：①肾脏排泄和代谢功能下降，导致水、电解质和酸碱平衡失调，如水、钠潴留，高血压，代谢性酸

笔记

中毒等；② 尿毒症毒素(uremic toxins)的毒性作用；③ 肾脏的内分泌功能障碍，如促红细胞生成素(EPO)分泌减少可引起肾性贫血、骨化三醇[1,25-$(OH)_2D_3$]产生不足可致肾性骨病。另外，持续炎症状态、营养素(如必需氨基酸、水溶性维生素、微量元素等)的缺乏也可引起或加重尿毒症的症状。

尿毒症毒素是由于功能肾单位减少，不能充分排泄体内代谢废物或降解某些激素、肽类等而在体内蓄积并引起各种症状和体征的物质。尿毒症毒素可分为小分子物质(分子量<500道尔顿)、中分子物质(分子量500～5000道尔顿)和大分子物质(分子量>5000道尔顿)三类，其中小分子物质以尿素氮最多，其他如胍类(如甲基胍、琥珀胍酸等)、各种胺类、酚类等均可在体内蓄积，引起临床症状。中分子物质的蓄积与慢性肾衰竭远期并发症相关，如尿毒症脑病、内分泌紊乱、细胞免疫功能低下等。甲状旁腺激素(PTH)是最常见的中分子物质，可引起肾性骨营养不良、软组织钙化等。大分子物质如核糖核酸酶、β_2微球蛋白、维生素A等也具有某些毒性。此外，晚期糖基化终产物、终末氧化蛋白产物和氨甲酰化蛋白质、氨甲酰化氨基酸等，也是潜在的尿毒症毒素。

【临床表现与诊断】

(一) 临床表现

在慢性肾脏病和慢性肾衰竭的不同阶段，其临床表现各异。CKD 1～3期患者可以无任何症状，或仅有乏力、腰酸、夜尿增多等轻度不适；少数患者可有食欲减退、代谢性酸中毒及轻度贫血。进入CKD 4期以后，上述症状更趋明显。到CKD 5期时，可出现急性左心衰竭、严重高钾血症、消化道出血、中枢神经系统障碍等，甚至有生命危险。

1. 水、电解质代谢紊乱 慢性肾衰竭时常出现各种电解质代谢紊乱和酸碱平衡失调，其中以代谢性酸中毒和水、钠平衡紊乱最为常见。

(1) 代谢性酸中毒：在部分轻中度慢性肾衰竭(GFR>25ml/min，或Scr<350μmol/L)患者，由于肾小管分泌氢离子障碍或肾小管HCO_3^-的重吸收能力下降，可引起阴离子间隙正常的高氯血症性代谢性酸中毒，即肾小管性酸中毒。当GFR降低<25ml/min(或Scr>350μmol/L)时，代谢产物如磷酸、硫酸等酸性物质因肾排泄障碍而潴留，可发生高氯血症性(或正氯血症性)高阴离子间隙性代谢性酸中毒，即"尿毒症性酸中毒"。

多数患者能耐受轻度慢性酸中毒，但如动脉血HCO_3^-<15mmol/L，则有较明显症状，如食欲不振、呕吐、虚弱无力、呼吸深长等，与酸中毒时体内多种酶活性受抑制有关。

(2) 水、钠代谢紊乱：主要为水、钠潴留，可表现为不同程度的皮下水肿或(和)体腔积液，在临床相当常见；此时易出现血压升高、左心衰竭和脑水肿。少数患者由于长期低钠饮食、进食差、呕吐等，可出现低钠血症、低血容量状态，临床上需注意鉴别。

(3) 钾代谢紊乱：当GFR降至20～25ml/min或更低时，肾脏排钾能力下降，易出现高钾血症；尤其当钾摄入过多、酸中毒、感染、创伤、溶血、出血、输血等情况发生时，更易出现高钾血症。需要注意的是，某些药物容易引起高钾血症，如ACEI/ARB、保钾利尿剂等，在肾功能不全的患者中应用此类药物时应特别注意。严重高钾血症(血清钾>6.5mmol/L)需及时治疗抢救。有时由于钾摄入不足、胃肠道丢失过多、应用排钾利尿剂等因素，也可出现低钾血症。

(4) 钙磷代谢紊乱：主要表现为钙缺乏和磷增多。钙缺乏主要与钙摄入不足、活性维生素D缺乏、高磷血症、代谢性酸中毒等因素有关，明显钙缺乏时可出现低钙血症。

血磷浓度由肠道对磷的吸收及肾的排泄来调节。当肾小球滤过率下降、尿磷排出减少时，血磷浓度逐渐升高。高血磷与血钙结合成磷酸钙沉积于软组织，导致软组织异位钙化，并使血钙降低，抑制近曲小管产生1,25-$(OH)_2D_3$(骨化三醇)，刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺素(PTH)。在慢性肾衰竭早期，血钙、血磷仍能维持在正常范围，通常不引起临床症状，在慢性肾衰竭中、晚期(GFR<20ml/min)时才会出现高磷血症、低钙血症。低钙血症、高磷血症、活性维生素D缺乏

笔记

等可引起继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良。

（5）镁代谢紊乱：当 $GFR<20ml/min$ 时，由于肾脏排镁减少，常有轻度高镁血症。患者可无任何症状，但不宜使用含镁的药物，如含镁的抗酸药、泻药等。低镁血症也偶可出现，与镁摄入不足或过多应用利尿剂有关。

2. 蛋白质、糖类、脂类和维生素代谢紊乱　慢性肾衰竭患者蛋白质代谢紊乱一般表现为蛋白质代谢产物蓄积（氮质血症），也可有白蛋白、必需氨基酸水平下降等。上述代谢紊乱主要与蛋白质分解增多或（和）合成减少、负氮平衡、肾脏排出障碍等因素有关。

糖代谢异常主要表现为糖耐量减低和低血糖症两种情况，前者多见。糖耐量减低主要与胰高血糖素水平升高、胰岛素受体障碍等因素有关，可表现为空腹血糖水平或餐后血糖水平升高，但一般较少出现自觉症状。

慢性肾衰竭患者常出现高脂血症，多数表现为轻到中度高甘油三酯血症，少数患者表现为轻度高胆固醇血症，或两者兼有；有些患者血浆极低密度脂蛋白（VLDL）、脂蛋白 a[Lp(a)] 水平升高，高密度脂蛋白（HDL）水平降低。

维生素代谢紊乱在慢性肾衰竭中也很常见，如血清维生素 A 水平增高、维生素 B_6 及叶酸缺乏等，常与饮食摄入不足、某些酶活性下降有关。

3. 心血管系统表现　心血管病变是慢性肾脏病患者的常见并发症和最主要死因。尤其进入终末期肾病阶段，心血管事件及动脉粥样硬化性心血管病的发生比普通人群升高约 15～20 倍，死亡率进一步增高（占尿毒症死因 45%～60%）。

（1）高血压和左心室肥厚：大部分患者存在不同程度的高血压，多由于水、钠潴留、肾素-血管紧张素增高和（或）某些舒张血管的因子产生不足所致。高血压可引起动脉硬化、左心室肥厚和心力衰竭。贫血和血液透析内瘘的使用，会引起心高搏出量状态，加重左心室负荷和左心室肥厚。

（2）心力衰竭：是尿毒症患者最常见死亡原因。随着肾功能的不断恶化，心力衰竭患病率明显增加，至尿毒症期可达 65%～70%。其原因多与水、钠潴留，高血压及尿毒症心肌病变有关。发生急性左心衰竭时可出现呼吸困难、不能平卧、肺水肿等症状，但一般无明显发绀。

（3）尿毒症性心肌病：可能与代谢废物的潴留及贫血等因素有关，部分患者可伴有冠状动脉粥样硬化性心脏病。各种心律失常的出现，与心肌损伤、缺氧、电解质紊乱、尿毒症毒素蓄积等有关。

（4）心包病变：心包积液在慢性肾衰竭患者中常见，其原因多与尿毒症毒素蓄积、低蛋白血症、心力衰竭等有关，少数情况下也可能与感染、出血等因素有关。轻者可无症状，重者可有心音低钝、遥远，少数情况下还可有心包填塞。心包炎可分为尿毒症性和透析相关性；前者已较少见，后者的临床表现与一般心包炎相似，心包积液多为血性。

（5）血管钙化和动脉粥样硬化：由于高磷血症、钙分布异常和“血管保护性蛋白”（如胎球蛋白 A）缺乏而引起的血管钙化，在慢性肾衰竭心血管病变中起着重要作用。动脉粥样硬化往往进展迅速，血液透析患者的病变程度较透析前患者为重。除冠状动脉外，脑动脉和全身周围动脉亦可发生动脉粥样硬化和钙化。

4. 呼吸系统症状　体液过多或酸中毒时均可出现气短、气促，严重酸中毒可致呼吸深长。体液过多、心功能不全可引起肺水肿或胸腔积液。由尿毒症毒素诱发的肺泡毛细血管渗透性增加、肺充血，可引起“尿毒症肺水肿”，此时肺部 X 线检查可出现“蝴蝶翼”征。

5. 胃肠道症状　主要表现有食欲不振、恶心、呕吐、口腔有尿味。消化道出血也较常见，发生率比正常人明显增高，多是由于胃黏膜糜烂或消化性溃疡所致。

6. 血液系统表现　主要为肾性贫血和出血倾向。多数患者均有轻、中度贫血，主要由于肾组织分泌促红细胞生成素（EPO）减少所致，故称为肾性贫血；同时伴有缺铁、营养不良、出血等

笔记

因素，可加重贫血程度。晚期慢性肾衰竭患者有出血倾向，多与血小板功能降低有关，部分患者也可有凝血因子Ⅷ缺乏。有轻度出血倾向者可出现皮下或黏膜出血点、瘀斑，重者则可发生胃肠道出血、脑出血等。

7. 神经肌肉系统症状 早期可有疲乏、失眠、注意力不集中，其后会出现性格改变、抑郁、记忆力减退、判断力降低。尿毒症时常有反应淡漠、谵妄、惊厥、幻觉、昏迷、精神异常等表现。周围神经病变也很常见，以感觉神经障碍为著，最常见的是肢端袜套样分布的感觉丧失，也可有肢体麻木、烧灼感或疼痛感、深反射迟钝或消失，并可有神经肌肉兴奋性增加（如肌肉震颤、痉挛、不宁腿综合征），以及肌萎缩、肌无力等。初次透析患者可发生透析失衡综合征，出现恶心、呕吐、头痛，重者可出现惊厥。

8. 内分泌功能紊乱 主要表现有：①肾脏本身内分泌功能紊乱：如 $1,25\text{-}(OH)_2D_3$、EPO 不足和肾内肾素-血管紧张素Ⅱ过多；②糖耐量异常和胰岛素抵抗：与骨骼肌及外周器官糖吸收能力下降、酸中毒、肾脏降解小分子物质能力下降有关；③下丘脑-垂体内分泌功能紊乱：泌乳素、促黑色素激素、促黄体生成激素、促卵泡激素、促肾上腺皮质激素等水平增高；④外周内分泌腺功能紊乱：大多数患者均有继发性甲旁亢（血 PTH 升高），部分患者（大约四分之一）有轻度甲状腺素水平降低；其他如性腺功能减退等，也相当常见。

9. 骨骼病变 慢性肾脏病患者存在钙、磷等矿物质代谢及内分泌功能紊乱［如 PTH 升高、$1,25\text{-}(OH)_2D_3$不足等］，导致矿物质异常、骨病、血管钙化等临床综合征，称之为慢性肾脏病-矿物质和骨异常（CKD-Mineral and Bone Disorder，CKD-MBD）。慢性肾衰竭出现的骨矿化和代谢异常称为肾性骨营养不良，包括高转化性骨病、低转化性骨病（包括骨软化症和骨再生不良）和混合性骨病，以高转化性骨病最多见。在透析前患者中骨骼 X 线发现异常者约 35%，而出现骨痛、行走不便和自发性骨折相当少见（少于 10%）。但骨活检约 90% 可发现异常，故早期诊断要靠骨活检。

高转化性骨病主要由于 PTH 过高引起，破骨细胞过度活跃引起骨盐溶解、骨质重吸收增加，骨胶原基质破坏，而代以纤维组织，形成纤维囊性骨炎，易发生肋骨骨折。X 线检查可见骨骼囊样缺损（如指骨、肋骨）及骨质疏松（如脊柱、骨盆、股骨等处）的表现。

骨再生不良主要与血 PTH 浓度相对偏低、某些成骨因子不足而不能维持骨的再生有关；透析患者如长期过量应用活性维生素 D、钙剂或透析液钙含量偏高，则可能使血 PTH 浓度相对偏低。

骨软化症主要由于骨化三醇不足或铝中毒引起骨组织钙化障碍，导致未钙化骨组织过分堆积，成人以脊柱和骨盆表现最早且突出，可有骨骼变形。

透析相关性淀粉样变骨病（DRA）只发生于透析多年以后，可能是由于 β_2 微球蛋白淀粉样变沉积于骨所致，X 线片在腕骨和股骨头有囊肿性变，可发生自发性股骨颈骨折。

（二）诊断

慢性肾衰竭诊断并不困难，主要依据病史、肾功能检查及相关临床表现。但其临床表现复杂，各系统表现均可成为首发症状，因此临床医师应当十分熟悉慢性肾衰竭的病史特点，仔细询问病史和查体，并重视肾功能的检查，以尽早明确诊断，防止误诊。对既往病史不明，或存在近期急性加重诱因的患者，需与急性肾损伤鉴别，是否存在贫血、低钙血症、高磷血症、血 PTH 升高、肾脏缩小等有助于本病与急性肾损伤鉴别。如有条件，可行肾活检以尽量明确导致慢性肾衰竭的基础肾病。

（三）鉴别诊断

慢性肾衰竭与肾前性氮质血症的鉴别并不困难，在有效血容量补足 48 ~ 72 小时后肾前性氮质血症患者肾功能即可恢复，而慢性肾衰竭肾功能则难以恢复。

笔记

慢性肾衰竭与急性肾损伤的鉴别，多数情况下并不困难，往往根据患者病史即可作出鉴别。

在患者病史欠详时，可借助影像学检查（如 B 超，CT 等）或肾图检查结果进行分析，如双肾明显缩小，或肾图提示慢性病变，则支持慢性肾衰竭的诊断。

但需注意，慢性肾衰竭有时可发生急性加重或伴发急性肾损伤。如慢性肾衰本身已相对较重，或其病程加重过程未能反映急性肾损伤的演变特点，则称之为"慢性肾衰急性加重"（acute progression of CRF）。如果慢性肾衰竭较轻，而急性肾损伤相对突出，且其病程发展符合急性肾损伤演变过程，则可称为"慢性肾衰基础上急性肾损伤"（acute on chronic renal failure），其处理原则基本与急性肾损伤相同。

【预防与治疗】

（一）早期防治对策和措施

早期诊断、有效治疗原发疾病和去除导致肾功能恶化的因素，是慢性肾衰竭防治的基础，也是保护肾功能和延缓慢性肾脏病进展的关键。

首先要提高对慢性肾脏病的警觉，重视询问病史、查体和肾功能的检查，即使对正常人群，也需每年筛查一次，努力做到早期诊断。同时，对已有的肾脏疾患或可能引起肾损害的疾患（如糖尿病、高血压病等）进行及时有效的治疗，并需每年定期检查尿常规、肾功能等至少 2 次或以上，以早期发现慢性肾脏病。

对诊断为慢性肾脏病的患者，要采取各种措施延缓、停止或逆转慢性肾衰竭发生，防止进展至终末期肾病。其基本对策是：①坚持病因治疗：如对高血压病、糖尿病肾病、肾小球肾炎等，坚持长期合理治疗。②避免和消除肾功能急剧恶化的危险因素。③阻断或抑制肾单位损害渐进性发展的各种途径，保护健存肾单位。对患者血压、血糖、尿蛋白定量、血肌酐上升幅度、GFR 下降幅度等指标，都应当控制在"理想范围"（表 5-13-2）。具体防治措施主要有：

表 5-13-2　CKD-CRF 患者血压、蛋白尿、血糖、HbA1C、GFR 或 Scr 变化的治疗目标

项　目	目　标
血压	
CKD 1～4 期（GFR≥15ml/min）	<130/80mmHg
CKD 5 期（GFR<15ml/min）	<140/90mmHg
血糖（糖尿病患者，mmol/L）	空腹 5.0～7.2，睡前 6.1～8.3
HbA1C（糖尿病患者）	<7%
蛋白尿	<0.5g/24h
GFR 下降速度	<4ml/（min · year）
Scr 升高速度	<50μmol/（L · year）

1. 及时、有效地控制高血压　24 小时持续、有效地控制高血压，对保护靶器官具有重要作用。目前认为 CKD 患者血压控制目标需在 130/80mmHg 以下。尽可能减少尿蛋白到最低水平（<0.5g/24h）。但需注意降压治疗的个体化，避免因过度降压带来的副作用。

2. ACEI 和 ARB 的独特作用　具有良好降压作用，还有其独特的减少肾小球高滤过、减轻蛋白尿的作用，主要通过扩张出球小动脉实现，同时也有抗氧化、减轻肾小球基底膜损害、减少系膜基质沉积等作用。此外，ACEI 和 ARB 类药物还能减少心肌重塑，降低心血管事件的发生率。

3. 严格控制血糖　严格控制血糖，使糖尿病患者空腹血糖控制在 5.0～7.2mmol/L（睡前 6.1～8.3mmol/L），糖化血红蛋白（HbA1C）<7%，可延缓慢性肾脏病进展。

4. 控制蛋白尿　将蛋白尿控制在<0.5g/24h，或明显减轻微量白蛋白尿，均可改善疾病长期预后，包括延缓病程进展和提高生存率。

笔记

5. 其他 积极纠正贫血、应用他汀类药物、戒烟等,可能对肾功能有一定保护作用。

(二)营养治疗

限制蛋白饮食是治疗的重要环节,能够减少含氮代谢产物生成,减轻症状及相关并发症,甚至可能延缓病情进展。非糖尿病肾病患者在 CKD 1~2 期推荐蛋白入量 0.8g/(kg·d)。从 CKD 3 期起应开始低蛋白饮食治疗,推荐蛋白入量 0.6g/(kg·d)。糖尿病肾病患者则从出现显性蛋白尿起就应该限制蛋白摄入,推荐蛋白入量 0.8g/(kg·d)。一旦出现 GFR 下降,蛋白入量需降至 0.6g/(kg·d)以下。在低蛋白饮食中,约 50% 的蛋白质应为高生物价蛋白,如蛋、瘦肉、鱼、牛奶等。如有条件,在低蛋白饮食 0.6g/(kg·d)的基础上,可同时补充适量[0.1~0.2g/(kg·d)]的必需氨基酸和(或)α-酮酸。

无论应用何种饮食治疗方案,都必须摄入足量热量,一般为 125.6~146.5kJ/(kg·d)[30~35kcal/(kg·d)],此外还需注意补充维生素及叶酸等营养素以及控制钾、磷等的摄入。磷摄入量一般应<600~800mg/d;对严重高磷血症患者,还应同时给予磷结合剂。

(三)慢性肾衰竭的药物治疗

1. 纠正酸中毒和水、电解质紊乱

(1)纠正代谢性中毒:主要为口服碳酸氢钠,轻者 1.5~3.0g/d 即可;中、重度患者 3~15g/d,必要时可静脉输入。可将纠正酸中毒所需之碳酸氢钠总量分 3~6 次给予,在 48~72 小时或更长时间后基本纠正酸中毒。对有明显心衰的患者,要防止碳酸氢钠输入量过多,输入速度宜慢,以免心脏负荷加重;也可根据患者情况同时口服或注射呋塞米 20~200mg/d,以增加尿量,防止水钠潴留。

(2)水、钠紊乱的防治:为防止出现水、钠潴留需适当限制钠摄入量,一般氯化钠摄入量不应超过 6~8g/d。有明显水肿、高血压者,钠摄入量限制在 2~3g/d(氯化钠摄入量 5~7g/d),个别严重病例可限制为 1~2g/d(氯化钠 2.5~5g/d)。也可根据需要应用袢利尿剂(呋塞米、布美他尼等,呋塞米每次 20~200mg,2~3 次/天);噻嗪类利尿剂及贮钾利尿剂对中、重度 CRF 患者避免应用,因此时疗效甚差,并可致药物蓄积。对严重肺水肿急性左心衰竭者,常需及时给予血液透析或持续性血液滤过,以免延误治疗时机。

对轻、中度低钠血症,一般不必积极处理,而应分析其不同原因,只对真性缺钠者谨慎补充钠盐。对严重缺钠的低钠血症者,也应有步骤地逐渐纠正低钠状态。对"失钠性肾炎"患者,因其肾脏失钠较多,故需要积极补钠,但这种情况比较少见。

(3)高钾血症的防治:首先应积极预防高钾血症的发生。GFR<25ml/min 时,应适当限制钾摄入。当 GFR<10ml/min 或血清钾水平>5.5mmol/L 时,则应更严格地限制钾摄入。在限制钾摄入的同时,还应注意及时纠正酸中毒,并适当应用利尿剂(呋塞米、布美他尼等),增加尿钾排出。

对已有高钾血症患者,还应采取更积极的措施:①积极纠正酸中毒,除口服碳酸氢钠外,必要时(血钾>6mmol/L)可静脉给予碳酸氢钠 10~25g,根据病情需要 4~6 小时后还可重复给予;②给予袢利尿剂,静脉或肌肉注射呋塞米 40~80mg(或布美他尼 2~4mg),必要时将剂量增至每次 100~200mg,静脉注射;③应用葡萄糖-胰岛素溶液输入(葡萄糖 4~6g 中,加胰岛素 1 单位);④口服聚磺苯乙烯,一般每次 5~20g,3 次/日,增加肠道钾排出,其中以聚苯乙烯磺酸钙更为常用,因为离子交换过程中只释放出钙,不释放出钠,不致增加钠负荷;⑤对严重高钾血症(血钾>6.5mmol/L),应及时给予血液透析治疗。

2. 高血压的治疗 对高血压进行及时、合理的治疗,不仅是为了控制高血压的症状,也是为了保护心、肾、脑等靶器官。ACEI、ARB、钙通道阻滞剂(CCB)、袢利尿剂、β 受体拮抗剂、血管扩张剂等均可应用,以 ACEI、ARB、CCB 应用较为广泛。一般透析前患者应控制血压 130/80mmHg 以下,维持透析患者血压不超过 140/90mmHg。ACEI 及 ARB 有使钾升高及一过性血肌酐升高

笔记

的作用,在使用过程中,应注意观察血清钾和肌酐水平的变化。

3. 贫血的治疗和重组人促红细胞生成素(rHuEPO)的应用 如排除失血、造血原料缺乏等因素,血红蛋白(Hb)<100g/L 可考虑开始应用 rHuEPO 治疗。一般开始用量为每周 80 ~ 120U/kg,分 2 ~ 3 次(或每次 2000 ~ 3000U,每周 2 ~ 3 次),皮下或静脉注射,并根据患者 Hb 水平、Hb 升高速率等调整剂量;以皮下注射更为理想,既可达到较好疗效,又可节约用量 1/4 ~ 1/3。对透析前患者,目前趋向于小剂量 rHuEPO 疗法(2000 ~ 3000U,每周 1 ~ 2 次),疗效佳,副作用小。Hb 上升至 110 ~ 120g/L 即达标,不建议维持 Hb>130g/L。在维持达标的前提下,每个月调整用量 1 次,适当减少 rHuEPO 用量。个别透析患者 rHuEPO 剂量可能需要有所增加(每次 3000 ~ 4000U,每周 3 次),但不应盲目加大剂量,而应当首先分析影响 rHuEPO 疗效的原因,有针对性地调整治疗方案。

功能性缺铁是影响 rHuEPO 疗效的重要原因。在应用 rHuEPO 时,应同时重视补充铁剂。口服铁剂有琥珀酸亚铁、硫酸亚铁等,但部分透析患者口服铁剂吸收较差,常需经静脉途径补充铁。

除非存在需要快速纠正贫血的并发症(如急性出血、急性冠脉综合征等),慢性肾衰竭贫血患者通常无需输注红细胞治疗。因其不仅存在输血相关风险,而且可导致致敏状态影响肾移植疗效。

4. 低钙血症、高磷血症和肾性骨营养不良的治疗 GFR<30ml/min 时,除限制磷摄入外,可应用磷结合剂口服,如碳酸钙(含钙 40%)、醋酸钙(含钙 25%)、司维拉姆、碳酸镧等。碳酸钙一般每次 0.5 ~ 2g,每日 3 次,餐中服用效果最好。对明显高磷血症 2.26mmol/L 或血清钙浓度升高者,则应暂停应用钙剂,以防止转移性钙化的加重。司维拉姆、碳酸镧为新型不含钙的磷结合剂,可有效降低血磷水平而不增加血钙水平。

对明显低钙血症患者,可口服 1,25-$(OH)_2D_3$(骨化三醇),0.25μg/d,连服 2 ~ 4 周;如血钙和症状无改善,可将用量增加至 0.5μg/d;对血钙不低者,则宜隔日口服 0.25μg。凡口服骨化三醇的患者,治疗中均需要监测血钙、磷、PTH 浓度,使透析前患者血全段甲状旁腺激素(iPTH)保持在 35 ~ 110pg/ml(正常参考值为 10 ~ 65pg/ml);维持性透析患者血 iPTH 保持在 150 ~ 300pg/ml。

5. 防治感染 平时应注意预防各种病原体感染。抗生素的选择和应用原则,与一般感染相同,但剂量需要根据 GFR 水平调整。在疗效相近的情况下,应选用肾毒性最小的药物。

6. 高脂血症的治疗 透析前患者与一般高血脂患者治疗原则相同,应积极治疗。但对维持透析患者,高脂血症的标准宜放宽,血胆固醇水平保持在 6.5 ~ 7.8mmol/L(250 ~ 300mg/dl),血甘油三酯水平保持在 1.7 ~ 2.3mmol/L(150 ~ 200mg/dl)为宜。

7. 口服吸附疗法和导泻疗法 口服氧化淀粉、活性炭制剂或大黄制剂等,均是应用胃肠道途径增加尿毒症毒素的排出。这些疗法主要应用于透析前患者,对减轻氮质血症起到一定辅助作用,但不能依赖这些疗法作为治疗的主要手段,同时需注意并发营养不良,加重电解质紊乱、酸碱平衡紊乱的可能。

8. 其他 ①糖尿病肾衰竭患者随着 GFR 下降,因胰岛素灭活减少,需相应调整胰岛素用量,一般应逐渐减少。②高尿酸血症,如有痛风,参考相关章节。有研究显示别嘌醇治疗高尿酸血症有助于延缓肾功能恶化,并减少心血管疾病风险,但需大规模循证医学证据证实。③皮肤瘙痒:口服抗组胺药物,控制高磷血症及强化透析,对部分患者有效。

(四)肾脏替代治疗

当 GFR 小于 10ml/min 并有明显尿毒症表现,则应进行肾脏替代治疗。对糖尿病肾病患者,可适当提前至 GFR 10 ~ 15ml/min 时安排替代治疗。肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和

笔记

肾脏移植。血液透析和腹膜透析疗效相近，各有优缺点，临床上可互为补充。但透析疗法仅可部分替代肾脏的排泄功能（对小分子溶质的清除，仅相当于正常肾脏10%～15%），也不能代替其内分泌和代谢功能。肾移植是目前最佳的肾脏替代疗法，成功的肾移植可恢复正常的肾功能（包括内分泌和代谢功能）。

（陈江华）

笔记



第十四章　肾脏替代治疗

肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析和腹膜透析可替代肾脏部分排泄功能，成功的肾移植可完全恢复肾脏的功能，临床上需根据患者病情选择合适的肾脏替代治疗方式。

【血液透析】

（一）原理与装置

血液透析（hemodialysis，HD）简称血透，主要替代肾脏对溶质（主要是小分子溶质）和液体的清除功能，其利用半透膜原理，通过溶质交换清除血液内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡，同时清除过多的液体。溶质清除主要依靠弥散，即溶质依半透膜两侧溶液浓度梯度差从浓度高的一侧向浓度低的一侧移动。溶质清除的另一种方式是对流，即依膜两侧压力梯度，水分和小于膜截留分子量的溶质从压力高侧向压力低侧移动。在普通血透中弥散起主要作用，血液滤过时对流起重要作用。

血液透析时，血液经血管通路进入体外循环，在蠕动泵（血泵）的推动下进入透析器（内含透析膜）与透析液发生溶质交换后再经血管通路回到体内（图 5-14-1）。临床常用中空纤维透析器，由透析膜构成的平行中空纤维束组成，血液流经纤维束内腔，而透析液在纤维束外通行。目前临床采用的透析膜材料以改良纤维素膜和合成膜为主。成年患者所需透析膜的表面积通常在 $1.5 \sim 2.0m^2$ 以保证交换面积。

透析液多用碳酸氢盐缓冲液，并含有钠、钾、钙、镁、氯、葡萄糖等物质。钠离子通常保持在生理浓度，其余物质根据患者情况调整。糖尿病患者应使用生理糖浓度透析液。透析用水纯度对保证透析质量至关重要，借由水处理系统来控制。

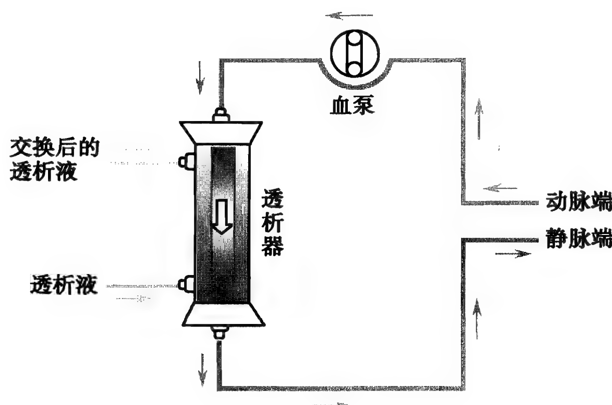


图 5-14-1　血液透析体外循环示意图

（二）血管通路

动静脉内瘘是目前最理想的永久性血管通路，包括自体血管和人造血管内瘘。常用自体动静脉内瘘选择桡动脉或肱动脉与头静脉或贵要静脉吻合，使前臂浅静脉“动脉化”，血液流速可达400ml/min，且便于穿刺。一般需在预计开始血透前至少 1～3 个月行内瘘成形术，以便于瘘管成熟、内瘘功能评价或修复以确保有功能的内瘘用于血透。对于无法建立自体动静脉内瘘者可行人造血管内瘘，但血栓和感染发生率相对较高。

建立血管通路的另一途径是放置经皮双腔深静脉导管，按其类型、用途可分为临时导管和

笔记

长期导管,分别应用于短期紧急使用以及无法行内瘘手术或手术失败的长期血透患者。深静脉置管可选择颈内静脉、股静脉或锁骨下静脉。深静脉导管主要并发症为感染、血栓形成和静脉狭窄。

(三)适应证与治疗

1. 适应证 急性肾损伤和慢性肾衰竭应适时开始血液透析治疗(参见相应章节)。血液透析还可用于急性药物或毒物中毒,药物或毒素分子量低于透析器膜截留分子量、水溶性高、表观容积小、蛋白结合率低、游离浓度高者(如乙醇、水杨酸类药物等)尤其适合血液透析治疗。此外,血液透析还可应用于难治性充血性心力衰竭和急性肺水肿的急救,严重水、电解质、酸碱平衡紊乱等。

2. 抗凝治疗 血液透析时需合理使用抗凝治疗以防止透析器和血液管路中凝血。最常用的抗凝剂是肝素,一般首剂量0.3~0.5mg/kg,每小时追加5~10mg,需根据患者凝血状态个体化调整。存在明确活动性出血或明显出血倾向时,可选择小剂量肝素化、局部枸橼酸抗凝或无抗凝剂方式。

3. 剂量和充分性 血液透析一般每周3次,每次4~6小时,需调整透析剂量以达到透析充分。透析不充分是引发各种并发症和导致长期透析患者死亡的常见原因。目前临床所用的透析充分性概念以蛋白质代谢为核心,尿素清除指数(Kt/V)是最常用的量化指标,其中K代表透析器尿素清除率,t代表单次透析时间,V为尿素分布容积[约等于干体重(透析后体内过多液体全部或大部分被清除后的患者体重)的0.57]。Kt乘积即尿素清除容积,除以V则表示在该次透析中透析器清除尿素容积占体内尿素分布容积的比例,因此Kt/V可看作是透析剂量的一个指标,以1.2~1.4较为理想。

(四)连续性肾脏替代治疗

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)是持续、缓慢清除溶质和水分的血液净化治疗技术总称,目前主要包括缓慢持续超滤(SCUF)、连续性静-静脉血液滤过(CVVH)、连续性静-静脉血液透析(CVVHD)、连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)、连续性高通量透析(CHFD)等。传统上需24小时维持治疗,目前临床上可根据患者病情适当调整治疗时间。

CRRT相对普通血透具有如下特点:①对血流动力学影响小,血渗透压变化小;②可持续清除溶质和水分,维持内环境稳定,并为肠内、外营养创造条件;③以对流清除为主,中、小分子物质同时清除;④可实现床边治疗与急救。因此CRRT不仅限于肾脏功能替代,更成为各种危重症救治的重要器官支持措施。其适应证包括:重症急性肾损伤和慢性肾衰竭(如合并急性肺水肿、脑水肿、血流动力学不稳定、高分解代谢等)、多器官功能障碍综合征(MODS)、脓毒症、心肺体外循环、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、充血性心力衰竭、急性重症胰腺炎、药物或毒物中毒、挤压综合征、肿瘤溶解综合征等。

【腹膜透析】

(一)原理与装置

腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)简称腹透,利用患者自身腹膜为半透膜的特性,通过向腹腔内灌注透析液,实现血液与透析液之间溶质交换以清除血液内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡,同时清除过多的液体。腹膜对溶质的转运主要通过弥散方式,对水分的清除主要通过超滤。溶质清除效率与毛细血管和腹腔之间的浓度梯度、透析液交换量、腹透液停留时间、腹膜面积、腹膜厚度、溶质分子量等相关。水分清除效率主要与腹膜对水通透性、腹膜面积、跨膜压渗透梯度等有关。

腹膜透析装置主要由腹透管、连接系统、腹透液组成。腹透管是腹透液进出腹腔的通路,需通过手术置入,导管末端最佳位置是膀胱(子宫)直肠窝,因此处为腹腔最低位,且大网膜较少,

笔记

不易被包绕。腹透管外段通过连接系统连接腹透液。腹透液有渗透剂、缓冲液、电解质三种组分。葡萄糖是目前临床最常用的渗透剂，浓度分为1.5%、2.5%、4.25%三种，浓度越高超滤作用越大，相同时间内清除水分越多，临床上需根据患者液体潴留程度选择相应浓度腹透液。新型腹透液利用葡聚糖、氨基酸等作为渗透剂。

（二）适应证与治疗

1. 适应证　急性肾损伤和慢性肾衰竭应适时开始腹透治疗（参见相应章节）。因腹透无需特殊设备、对血流动力学影响小、对残肾功能影响较小、无需抗凝等优势，对某些慢性肾衰竭患者可优先考虑腹膜透析，如婴幼儿、儿童，心血管状态不稳定，明显出血或出血倾向，血管条件不佳或反复动静脉造瘘失败，残余肾功能较好，血透就诊不便等。对于某些中毒性疾病、充血性心衰等，如无血透条件，也可考虑腹透治疗。但存在腹膜广泛粘连、腹壁病变影响置管、严重腹膜缺损者，不宜选择腹透。

2. 腹透疗法　模式有持续非卧床腹膜透析（CAPD）、间歇性腹膜透析（IPD）、夜间间歇性腹膜透析（NIPD）、持续循环腹膜透析（CCPD）、潮式腹膜透析（TPD）等，以CAPD最为常用，适于绝大多数患者。目前多数CAPD剂量为每天6～10L，白天交换3～4次，每次留腹4～6小时；夜间交换1次，留腹10～12小时。需个体化调整处方（透析剂量、交换次数、留腹时间、糖浓度等），以实现最佳的溶质清除和液体平衡，并尽可能保护残余肾功能。

3. 腹膜转运功能评估　常采用腹膜平衡试验（PET），标准化PET程序通过测定血清和腹透液尿素氮、肌酐和葡萄糖比值，将腹膜转运功能分为高转运、高平均转运、低平均转运、低转运四种类型。高转运者往往溶质清除较好，但超滤困难，容易出现容量负荷过多，低转运者反之。对高转运者，可缩短留腹时间或采用自动化腹膜透析（APD）以保证超滤；对低转运者可适当增加透析剂量以增加溶质清除。

4. 透析充分性评估　目前公认的透析充分性标准为CAPD每周尿素清除指数（Kt/V）≥1.7，每周肌酐清除率（Ccr）≥50L/1.73m^2，且患者无毒素蓄积或容量潴留症状，营养状况良好。

【肾移植】

肾移植是将来自供体的肾脏通过手术植入受者体内，从而恢复肾脏功能。成功的肾移植可全面恢复肾脏功能，相比于透析患者生活质量最佳、维持治疗费用最低、存活率最高，已成为终末期肾病患者首选治疗方式。目前肾移植手术已较为成熟，对其相关内科问题的管理是影响长期存活率的关键。

（一）肾移植供、受者评估

肾移植可由尸体供肾或活体供肾，后者肾移植的近、远期效果（人/肾存活）均更好，原因有：①供肾缺血时间短，移植肾延迟复功发生率低；②等待移植时间短，从而维持透析时间短；③移植时机可选择，受者术前状态可调整至最佳；④亲属活体供肾易获得理想的组织配型，术后排斥反应发生率较小。无论活体供肾还是尸体供肾，均需排除可能传播给受者的感染性疾病和恶性肿瘤，并详尽评估肾脏解剖和功能状态。

肾移植适用于各种原因导致的终末期肾病，但需术前全面评估受者状态，包括心肺功能、预期寿命，以及是否合并活动性感染（如病毒性肝炎、结核等）、新发或复发恶性肿瘤、活动性消化道溃疡、进展性代谢性疾病（如草酸盐沉积症）等情况。对其他脏器（如心、肺、肝、胰等）存在严重功能障碍的患者可考虑行器官联合移植。

（二）免疫抑制治疗

肾移植受者需常规使用免疫抑制剂以抑制排斥反应。排斥反应机制复杂，单一免疫抑制剂无法完全防止或抑制免疫应答的各个机制，因此常联合免疫抑制剂治疗。一方面作用机制互补，可有效抑制排斥反应；另一方面可避免单一药物大剂量使用而导致副反应增加。

肾移植免疫抑制治疗包括：①预防性用药：常采用以钙调神经蛋白抑制剂（环孢素或他克莫

笔记

司)为主的二联或三联方案(联合小剂量糖皮质激素、霉酚酸酯、硫唑嘌呤、西罗莫司等)长期维持;②治疗或逆转排斥反应:常采用甲泼尼龙、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗 CD3 单克隆抗体(OKT3)等冲击治疗;③诱导治疗:用于移植肾延迟复功、高危排斥、二次移植等患者,常采用 ATG、抗 CD25 单克隆抗体等,继以环孢素或他克莫司为主的免疫抑制方案。

（三）预后

慢性肾衰肾移植受者术后 1 年存活率 95% 以上,5 年存活率 80% 以上,而 10 年存活率达 60% 以上,远高于维持血液透析或腹膜透析患者。其主要死亡原因为心血管并发症、感染、肿瘤等。

（陈江华）

笔记



参考文献

1. Lee Goldman and Andrew I. Schafer. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2011.
2. Jürgen Floege, Richard J. Johnson and John Feehally. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. Missouri: Elsevier Inc, 2010.
3. Alexander Davison, Stuart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2008.
4. 王海燕. 肾脏病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2008.
5. 梅长林. 肾病综合征. 北京:科学出版社,2011.

笔记

第六篇　血液系统疾病

第一章　总　　论

血液病学(hematology)是以血液和造血组织为主要研究对象的医学科学的一个独立分支学科。血液系统主要由造血组织和血液组成。

【血液系统结构】

(一)造血组织与造血功能

造血组织是指生成血细胞的组织,包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝脏、脾脏、胚胎及胎儿的造血组织(图6-1-1)。

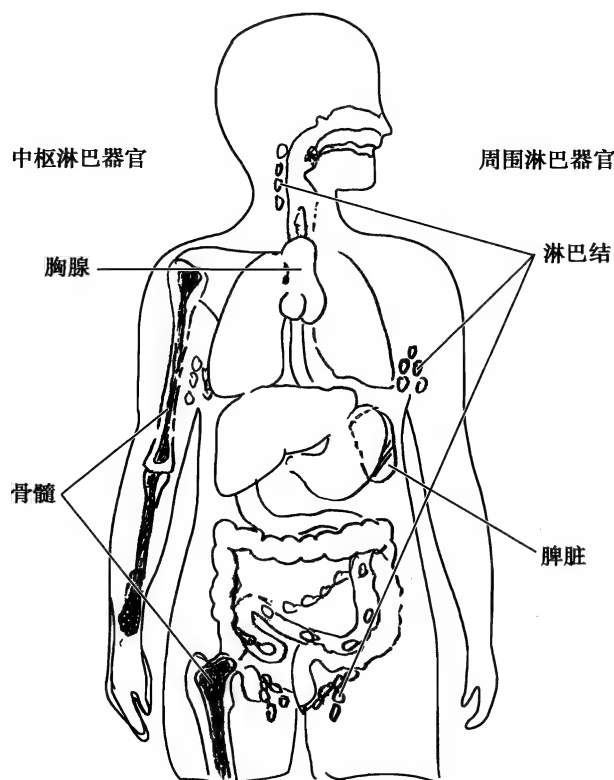


图6-1-1　造血组织结构示意图

不同时期的造血部位不同,可分为胚胎期、胎儿期及出生后三个阶段的造血期:即中胚叶造血期、肝脾造血期及骨髓造血期。卵黄囊是胚胎期最早出现的造血场所。卵黄囊退化后,由肝、脾代替其造血功能。胎儿第4~5个月起,肝、脾造血功能逐渐减退,骨髓、胸腺及淋巴结开始出现造血活动,出生后仍保持此功能。此后,血细胞几乎都在骨髓内形成。青春期后胸腺逐渐萎缩,淋巴结生成淋巴细胞和浆细胞。骨髓成为出生后造血的主要器官,当骨髓没有储备力量时,

笔记

一旦有需要额外造血，即由骨髓以外的器官（如肝、脾）来参与造血，发生所谓髓外造血（extramedullary hemapoiesis）。

（二）造血细胞生成与造血调节

现已公认各种血液细胞与免疫细胞均起源于共同的骨髓造血干细胞（hemapoietic stem cell，HSC），自我更新与多向分化是HSC的两大特征。血细胞的发育如彩图6-1-2所示。

血细胞生成除需要HSC外，尚需正常造血微环境及正、负造血调控因子的存在。造血组织中的非造血细胞成分，包括微血管系统、神经成分、网状细胞、基质及其他结缔组织，统称为造血微环境。造血微环境可直接与造血细胞接触或释放某些因子，影响或诱导造血细胞的生成。

调控造血功能的体液因子，包括刺激各种祖细胞增殖的正调控因子，如促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）、集落刺激因子（colony-stimulating factor，CSF）及白细胞介素3（IL-3）等，同时亦有各系的负调控因子，两者互相制约，维持体内造血功能的恒定。

可以根据表面抗原的特征来识别HSC。髓系的祖细胞有CD34、CD33等抗原，淋巴系的祖细胞除CD34外，还有CD38和HLA-DR等抗原。多潜能HSC的表面有CD34抗原，但缺乏属于各系细胞特有的抗原（Lin抗原）。现在了解到$CD34^+$细胞占骨髓有核细胞的1%，在外周血中大约是0.05%。

【血液系统疾病的分类】

血液系统疾病指原发（如白血病）或主要累及血液和造血器官的疾病（如缺铁性贫血）。血液系统疾病分类如下。

（一）红细胞疾病

如各类贫血和红细胞增多症等。

（二）粒细胞疾病

如粒细胞缺乏症、中性粒细胞分叶功能不全（Pelger-Huët畸形）、惰性白细胞综合征及类白血病反应等。

（三）单核细胞和巨噬细胞疾病

如炎症性组织细胞增多症、恶性组织细胞病等。

（四）淋巴细胞和浆细胞疾病

如各类淋巴瘤，急、慢性淋巴细胞白血病，多发性骨髓瘤等。

（五）造血干细胞疾病

如再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤以及急性非淋巴细胞白血病等。

（六）脾功能亢进

（七）出血性及血栓性疾病

如血管性紫癜、血小板减少性紫癜、凝血障碍性疾病、弥散性血管内凝血以及血栓性疾病等。

血液病学除了血液系统疾病外还包括输血医学（transfusion medicine）。本篇也包含输血与输血反应这一章。

【血液系统疾病的诊断】

血液病具有许多与其他疾病不同的特点，这是由血液和造血组织本身的特点所决定的。由于血液以液体状态存在，不停地在体内循环，灌注着每一个器官的微循环，因此血液病的表现多为全身性。同时由于血液是执行不同生理功能的血细胞和血浆成分的综合体，并且与造血组织共同构造一个完整的动态平衡系统，血液病的症状与体征多种多样，往往缺乏特异性；实验室检查在血液病诊断中占有突出地位；继发性血液学异常比原发性血液病更多见，几乎全身所有器官和组织的病变都可引起血象的改变，甚至有些还可引起严重或持久的血象异常，酷似原发性

笔记

血液病。

（一）病史采集

血液病的常见症状有贫血，出血倾向，发热，肿块，肝、脾、淋巴结肿大，骨痛等。对每一个患者应了解这些症状的有无及其特点。还应询问有无药物、毒物或放射性物质接触史，营养及饮食习惯，手术史，月经孕产史及家族史等。

（二）体格检查

皮肤黏膜颜色有无改变、有无黄疸、出血点及结节或斑块；舌乳头是否正常；胸骨有无压痛；浅表淋巴结、肝、脾有无肿大，腹部有无肿块等。

（三）实验室检查

1. 正确的血细胞计数、血红蛋白测定以及血涂片细胞形态学的详细观察是最基本的诊断方法，常可反映骨髓造血病理变化。

2. **网织红细胞计数** 反映骨髓红细胞的生成功能。

3. **骨髓检查及细胞化学染色** 包括骨髓穿刺液涂片及骨髓活体组织检查，对某些血液病有确诊价值（如白血病、骨髓瘤、骨髓纤维化等）及参考价值（如增生性贫血）。细胞化学染色对急性白血病的鉴别诊断是必不可少的，如过氧化物酶、碱性磷酸酶、非特异性酯酶等。

4. **出血性疾病检查** 出血时间、凝血时间、凝血酶原时间、白陶土部分凝血活酶时间、纤维蛋白原定量为基本的检查。尚可做血块回缩试验、血小板聚集和黏附试验以了解血小板功能。

5. **溶血性疾病检查** 常用的试验有游离血红蛋白测定、血浆结合珠蛋白测定、Rous 试验、尿潜血（血管内溶血）；酸溶血试验、蔗糖水试验（阵发性睡眠性血红蛋白尿）；渗透脆性试验（遗传性球形红细胞增多症）；高铁血红蛋白还原试验（G6PD 酶缺乏）；抗人球蛋白试验（自身免疫性溶血性贫血）等以确定溶血原因。

6. **生化及免疫学检查** 如缺铁性贫血的铁代谢检查，自身免疫性血液疾病及淋巴系统疾病常伴有免疫球蛋白的异常、细胞免疫功能的异常及抗血细胞抗体异常。近年来已应用单克隆抗体对急性白血病进行免疫学分型。

7. **细胞遗传学及分子生物学检查** 如急性白血病染色体检查及基因诊断。

8. **造血细胞的培养与测试技术**

9. **器械检查** 如超声波、电子计算机体层显像（CT）、磁共振显像（MRI）及正电子发射计算机体层显像（PET/CT）等对血液病的诊断有很大帮助。

10. **放射性核素** 应用于红细胞寿命或红细胞破坏部位测定、骨髓显像、淋巴瘤显像等。

11. **组织病理学检查** 如淋巴结或浸润包块的活检、脾脏活检以及体液细胞学病理检查。淋巴结活检对诊断淋巴瘤及其与淋巴结炎、转移癌的鉴别有意义；脾脏活检主要用于脾脏显著增大的疾病；体液细胞学检查包括胸水、腹水和脑脊液中瘤细胞（或白血病细胞）的检查，对诊断、治疗和预后判断有价值。

血液病的实验室检查项目繁多，如何从中选择恰当的检查来达到确诊的目的，应综合分析，全面考虑。

【血液系统疾病的治疗】

（一）一般治疗

包括饮食与营养及精神与心理治疗。

（二）去除病因

使患者脱离致病因素的作用。

（三）保持正常血液成分及其功能

1. **补充造血所需营养** 巨幼细胞性贫血时，补充叶酸和（或）维生素 B_{12}；缺铁性贫血时补充铁剂。

笔记

2. 刺激造血 如慢性再生障碍性贫血时应用雄激素刺激造血。

3. 脾切除 切脾去除体内最大的单核-巨噬细胞系统的器官,减少血细胞的破坏与潴留,从而延长血细胞的寿命。切脾对遗传性球形红细胞增多症所致的溶血性贫血有确切疗效。

4. 过继免疫 如给予干扰素或在异基因造血干细胞移植后的供者淋巴细胞输注(DLI)。

5. 成分输血及抗生素的使用 严重贫血或失血时输注红细胞,血小板减少有出血危险时补充血小板。白细胞减少有感染时予以有效的抗感染药物治疗。

(四) 去除异常血液成分和抑制异常功能

1. 化疗 联合使用作用于不同周期的化疗药物可杀灭病变细胞。

2. 放疗 γ射线、X射线等电离辐射杀灭白血病或淋巴瘤细胞。

3. 诱导分化 我国科学家发现全反式维A酸(all-trans retinoic acid,ATRA)、三氧化二砷通过诱导分化,可使异常早幼粒细胞加速凋亡或使其分化为正常成熟的粒细胞,是特异性去除白血病细胞的新途径。

4. 治疗性血液成分单采 通过血细胞分离器选择性地去除血液中某一成分,可用于治疗骨髓增殖性疾病、白血病等。血浆置换术可治疗巨球蛋白血症、某些自身免疫病、同种免疫性疾病及血栓性血小板减少性紫癜等。

5. 免疫抑制 使用糖皮质激素、环孢素及抗淋巴细胞球蛋白等,减少淋巴细胞数量,抑制其异常功能以治疗自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血及异基因造血干细胞移植时发生的移植物抗宿主病等。

6. 抗凝及溶栓治疗 如弥散性血管内凝血时为防止凝血因子进一步消耗,采用肝素抗凝。血小板过多时为防止血小板异常聚集,可使用双嘧达莫等药物。一旦血栓形成,可使用尿激酶等溶栓,以恢复血流通畅。

(五) 靶向治疗

如酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病(CML)。

(六) 造血干细胞移植(hemopoietic stem cell transplantation,HSCT)

通过预处理,去除异常的骨髓造血组织,然后植入健康的HSC,重建造血与免疫系统。是一种可能根治血液系统恶性肿瘤和遗传性疾病等的综合性治疗方法。

【血液病学的进展与展望】

近10年来,血液学,特别是血液恶性肿瘤学,是当今世界医学研究中最引人注目的学科之一。从18世纪发现血细胞以来,近200年的基础与临床的结合使血液病的研究进入了崭新的纪元;自18世纪发现白血病以来,到21世纪已可使儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)和成人急性早幼粒细胞白血病(APL)获得75%治愈的临床疗效;血液系统恶性肿瘤的诊断已从形态学发展到分子生物学、基因学的高水平阶段;治疗已从既往的化疗进展到诱导分化、靶基因治疗、HSCT治疗,成为治疗恶性肿瘤的新典范。

未来血液病学的发展方向是探索新的治疗靶点、生物效应治疗、基因治疗等领域,血液学的发展必将带动其他医学领域的发展。

(周 晋)

笔记



第二章 贫血概述

贫血是指人体外周血红细胞容量减少，低于正常范围下限，不能运输足够的氧至组织而产生的综合征。由于红细胞容量测定较复杂，临床上常以血红蛋白（Hb）浓度来代替。我国血液病学家认为在我国海平面地区，成年男性 Hb<120g/L，成年女性（非妊娠）Hb<110g/L，孕妇 Hb<100g/L 就有贫血。

国外一般都以 1972 年 WHO 制订的诊断标准为基础，即在海平面地区，Hb 低于下述水平诊断为贫血：6 个月到<6 岁儿童 110g/L，6～14 岁儿童 120g/L，成年男性 130g/L，成年女性 120g/L，孕妇 110g/L。应注意，婴儿、儿童及妊娠妇女的血红蛋白浓度较成人低，久居高原地区居民的血红蛋白正常值较海平面居民为高。同时在妊娠、低蛋白血症、充血性心力衰竭、脾大及巨球蛋白血症时，血浆容量增加，此时即使红细胞容量是正常的，但因血液被稀释，血红蛋白浓度降低，容易被误诊为贫血；在脱水或失血等循环血容量减少时，由于血液浓缩，血红蛋白浓度增高，即使红细胞容量减少，有贫血也不容易表现出来，容易漏诊。因此，在判定有无贫血时，应考虑上述影响因素。

【分类】

基于不同的临床特点，贫血有不同的分类。如：按贫血进展速度分急、慢性贫血；按红细胞形态分大细胞性贫血、正常细胞性贫血和小细胞低色素性贫血（表 6-2-1）；按血红蛋白浓度分轻度、中度、重度和极重度贫血（表 6-2-2）；按骨髓红系增生情况分增生不良性贫血（如再生障碍性贫血）和增生性贫血（除再生障碍性贫血以外的贫血）等。诸种分类虽对辅助诊断和指导治疗有一定意义，但下列依据发病机制或（和）病因的分类更能反映贫血的病理本质。

表 6-2-1 贫血的细胞学分类

类 型	MCV（fl）	MCHC（%）	常见疾病
大细胞性贫血	>100	32～35	巨幼细胞贫血、伴网织红细胞大量增生的溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、肝疾病
正常细胞性贫血	80～100	32～35	再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓病性贫血、急性失血性贫血
小细胞低色素性贫血	<80	<32	缺铁性贫血 铁粒幼细胞性贫血 珠蛋白生成障碍性贫血

注：MCV，红细胞平均体积；MCHC，红细胞平均血红蛋白浓度

表 6-2-2 贫血的严重度划分标准

血红蛋白浓度	<30g/L	30～59g/L	60～90g/L	>90g/L
贫血严重程度	极重度	重度	中度	轻度

（一）红细胞生成减少性贫血

红细胞生成主要取决于三大因素：造血细胞、造血调节、造血原料。造血细胞包括多能造血干细胞、髓系干祖细胞及各期红系细胞。造血调节包括细胞调节如骨髓基质细胞、淋巴细胞的影响和造血细胞本身的凋亡（程序化死亡）；因子调节如干细胞因子（stem cell factor，SCF）、白细胞介素（IL）、粒-单系集落刺激因子（GM-CSF）、粒系集落刺激因子（G-CSF）、红细胞生成素

笔记

(EPO)、血小板生成素(TPO)、血小板生长因子(TGF)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN)等正、负调控因子。造血原料是指造血细胞增殖、分化、代谢以及细胞构建必需的物质,如蛋白质、脂类、维生素(叶酸、维生素 B_{12}等)、微量元素(铁、铜、锌等)等。这些因素中的任一种发生异常都可能导致红细胞生成减少,进而发生贫血。

1. 造血干祖细胞异常所致贫血

(1) 再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA):AA 的发病与原发和继发的造血干祖细胞缺陷有关,是一种骨髓造血功能衰竭症(详见本篇第五章)。

(2) 纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell anemia,PRCA):PRCA 是指骨髓红系造血干祖细胞受到不同的病理因子影响发生改变,进而引起的单纯红细胞减少性贫血。依据病因,该病可分为先天性和后天性两类。先天性 PRCA 即 Diamond-Blackfan 综合征,系遗传所致;后天性 PRCA 包括原发、继发两亚类。20 世纪 70 年代以来,有学者发现部分原发性 PRCA 患者血清中有自身 EPO 或幼红细胞抗体。继发性 PRCA 主要有药物相关型、感染相关型(细菌和病毒,如微小病毒 B19、肝炎病毒等)、自身免疫病相关型、淋巴细胞增殖性疾病相关型(如胸腺瘤、淋巴瘤、浆细胞病和淋巴细胞白血病等)、部分髓系恶性克隆性疾病相关型(如白血病前期)以及急性再生障碍危象等。根据疾病进程和患者年龄,可将 PRCA 分为急性型、慢性幼儿型(先天性)和慢性成人型。

(3) 先天性红细胞生成异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia,CDA):CDA 是一类遗传性红系干祖细胞良性克隆异常所致的、以红系无效造血和形态异常为特征的难治性贫血。根据遗传方式,该病可分为常染色体隐性遗传型和显性遗传型。

(4) 造血系统恶性克隆性疾病:包括骨髓增生异常综合征及各类造血系统肿瘤性疾病。这些疾病由于多能造血干细胞或髓系干祖细胞发生了质的异常,高增生、低分化,甚至造血调节也受到影响,从而使正常成熟红细胞减少而发生贫血。

2. 造血调节异常所致贫血

(1) 骨髓基质细胞受损所致贫血:骨髓坏死、骨髓纤维化、骨髓硬化症、大理石病、各种髓外肿瘤性疾病的骨髓转移以及各种感染或非感染性骨髓炎,均可因损伤骨髓基质细胞及造血微环境(也可损伤造血细胞)而影响血细胞生成,导致贫血。

(2) 淋巴细胞功能亢进所致贫血:T 细胞功能亢进可通过细胞毒性 T 细胞直接杀伤(穿孔素),或(和)T 细胞因子介导造血细胞凋亡而使造血功能衰竭(AA)。B 细胞功能亢进可产生抗骨髓细胞自身抗体,进而破坏或抑制造血细胞导致造血功能衰竭(免疫相关性全血细胞减少)。

(3) 造血调节因子水平异常所致贫血:肾功能不全、垂体或甲状腺功能低下、肝病等均可因产生 EPO 不足而导致贫血。肿瘤性疾病或某些病毒感染会诱导机体产生较多的 TNF、IFN、炎症因子等造血负调控因子,故也会抑制造血,导致贫血。近年发现 hepcidin 是调节饮食中铁吸收和巨噬细胞中铁释放的主要激素,贫血和低氧时其分泌减少,促进红细胞对铁的利用,然而,感染和炎症细胞因子诱导 hepcidin 分泌,使血浆中游离铁浓度减低,导致铁利用障碍。慢性病性贫血(anemia of chronic disease,ACD)即属此类。

(4) 造血细胞凋亡亢进所致贫血:有学者提出阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)有"双重发病机制":一为 PNH 异常造血克隆扩增,二为 T 细胞介导的正常造血细胞凋亡。AA 的髓系造血功能衰竭主要是凋亡所致。

3. 造血原料不足或利用障碍所致贫血

(1) 叶酸或维生素 B_{12}缺乏或利用障碍所致贫血:由于各种生理或病理因素导致机体叶酸或维生素 B_{12}绝对或相对缺乏或利用障碍所引起的巨幼细胞贫血,是临床上常见的贫血之一(详见本篇第四章)。

笔记

(2) 缺铁和铁利用障碍性贫血:这是临床上最常见的贫血。缺铁和铁利用障碍影响血红素

合成,故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。该类贫血的红细胞形态变小,中央淡染区扩大,属于小细胞低色素性贫血(详见本篇第三章)。

(二) 红细胞破坏过多性贫血

红细胞破坏过多性贫血即溶血性贫血(HA)(详见本篇第六章)。

(三) 失血性贫血

失血性贫血根据失血速度分急性和慢性,根据失血量分轻、中、重度,根据失血的病因分出凝血性疾病(如特发性血小板减少性紫癜、血友病和严重肝病等)和非出凝血性疾病(如外伤、肿瘤、结核、支气管扩张、消化性溃疡、肝病、痔疮、泌尿生殖系统疾病等)。慢性失血性贫血往往合并缺铁性贫血。

【临床表现】

贫血的临床表现与5个因素有关:贫血的病因(包括引起贫血的相关疾病),贫血导致血液携氧能力下降的程度,贫血时血容量下降的程度,发生贫血的速度和血液、循环、呼吸等系统对贫血的代偿和耐受能力。贫血的主要临床表现如下。

(一) 神经系统

头痛、眩晕、萎靡、晕厥、失眠、多梦、耳鸣、眼花、记忆力减退、注意力不集中是贫血常见的症状。其中有些是贫血导致脑组织缺氧所致,有些是急性失血性贫血引起血容量不足或血压降低所致,有些是严重的溶血引起高胆红素血症或高游离血红蛋白血症所致,有些是引起贫血的原发病(如白血病中枢神经系统浸润)所致,甚至可能是贫血并发颅内或眼底出血所致(如AA)。肢端麻木可由贫血并发的末梢神经炎所致,特别多见于维生素B_{12}缺乏性巨幼细胞贫血。小儿患缺铁性贫血时可哭闹不安、躁动甚至影响智力发育。

(二) 皮肤黏膜

苍白是贫血时皮肤、黏膜的主要表现,其机制主要是贫血通过神经体液调节引起有效血容量重新分布,为保障重要脏器(如脑、心、肾、肝、肺等)供血,相对次要脏器(如皮肤、黏膜)则供血减少;另外,由于单位容积血液内红细胞和血红蛋白含量减少,也会引起皮肤、黏膜颜色变淡。粗糙、缺少光泽甚至形成溃疡是贫血时皮肤、黏膜的另一类表现,这除了与贫血导致皮肤、黏膜供血减少和营养不足有关外,还可能与贫血的原发病(如叶酸、维生素B_{12}缺乏、缺铁以及自身免疫病等)有关。溶血性贫血(特别是血管外溶血性贫血)可引起皮肤、黏膜黄染,某些造血系统肿瘤性疾病引起的贫血可并发皮肤损害(如绿色瘤等)。

(三) 呼吸系统

轻度贫血,由于机体有一定的代偿和适应能力,平静时呼吸次数可能不增加;活动后机体处于低氧和高二氧化碳状态,刺激呼吸中枢,进而引起呼吸加快加深。重度贫血时,即使平静状态也可能有气短甚至端坐呼吸。另外,贫血的并发症和引起贫血的原发病也可能影响呼吸系统,如AA合并呼吸道感染、白血病性贫血引起呼吸系统浸润、红斑狼疮性贫血并发"狼疮肺"、长期贫血后多次输血导致"含铁血黄素肺"等,均可引起相应的肺部症状、体征和X线表现。

(四) 循环系统

急性失血性贫血时循环系统的主要表现是对低血容量的反应,如外周血管的收缩、心率的加快、主观感觉的心悸等。非失血性贫血由于血容量不低,故循环系统的主要表现是心脏对组织缺氧的反应:轻度贫血时,安静状态下可无明显表现,仅活动后有心悸、心率加快;中、重度贫血时,无论何种状态均可出现心悸和心率加快,且贫血愈重,活动量愈大,心脏负荷愈重,症状愈明显;长期贫血,心脏超负荷工作且供血不足,会导致贫血性心脏病,此时不仅有心率变化,还可有心律失常、心脏结构异常,甚至心功能不全。贫血后多次输血导致"血色病",也会引起心功能不全和心率、心律的改变。某些引起贫血的原发病累及心脏和血管,也会出现相应的改变。

笔记

（五）消化系统

凡能引起贫血的消化系统疾病，在贫血前或贫血同时有原发病的表现。某些消化系统以外的疾病可引起贫血，也可同时累及消化系统。贫血本身可影响消化系统，出现功能甚至结构的改变，如消化腺分泌减少甚至腺体萎缩，进而导致消化功能减低、消化不良，出现腹部胀满、食欲减低、大便规律和性状的改变等。长期慢性溶血可合并胆道结石或（和）炎症。缺铁性贫血可有吞咽异物感。钩虫病引起的缺铁性贫血可合并异嗜症。巨幼细胞贫血或恶性贫血可引起舌炎、舌萎缩、牛肉舌、镜面舌等。

（六）泌尿系统

肾性贫血在贫血前和贫血同时有原发肾疾病的临床表现。胶原病可同时影响造血系统和肾。血管外溶血出现胆红素尿和高尿胆原尿；血管内溶血出现游离血红蛋白和含铁血黄素尿，重者甚至可发生游离血红蛋白堵塞肾小管，进而引起少尿、无尿、急性肾衰竭。急性重度失血性贫血可因血容量不足而致肾血流量减少，进而引起少尿甚至无尿，持续时间过长可致肾功能不全。

（七）内分泌系统

孕妇分娩时，因大出血，贫血可导致垂体缺血坏死而发生席汉综合征。长期贫血会影响甲状腺、性腺、肾上腺、胰腺的功能，会改变红细胞生成素和胃肠激素的分泌。某些自身免疫病不仅可影响造血系统，且可同时累及一个甚至数个内分泌器官，导致激素分泌异常。

（八）生殖系统

长期贫血会使睾丸的生精细胞缺血、坏死，进而影响睾酮的分泌，减弱男性特征；对女性，贫血除影响女性激素的分泌外，还可因合并凝血因子及血小板量或质的异常而导致月经过多。临床上常用雄激素治疗低增生性贫血，故这些贫血患者可出现男性特征亢进的表现，如毛发增多、声音变粗、男性性欲增强、女性男性化等。

（九）免疫系统

所有继发于免疫系统疾病的贫血患者，均有原发免疫系统疾病的临床表现。贫血本身也会引起免疫系统的改变，如红细胞减少会降低红细胞在抵御病原微生物感染过程中的调理素作用，红细胞膜上C3的减少会影响机体的非特异性免疫功能。贫血患者反复输血会影响T细胞亚群。某些治疗贫血的药物能改变患者的免疫功能。

（十）血液系统

外周血的改变主要表现在血细胞量、形态和生化成分上，某些情况下还可合并血浆或血清成分的异常。血细胞量的改变首先是红细胞减少，相应的血红蛋白、血细胞比容减低以及网织红细胞量的改变，其次是有时合并白细胞或血小板量的异常（包括白细胞分类的异常）。血细胞形态的改变包括大、小、正细胞性贫血以及异形红细胞和异形白细胞、血小板。红细胞生化成分的异常有两方面：一是红细胞内合成较多的2,3-二磷酸甘油酸（2,3-DPG），以降低血红蛋白对氧的亲和力，使氧解离曲线右移，组织获得更多的氧；二是因贫血种类不同而异的改变，如红细胞膜、酶、血红蛋白的异常以及某些贫血时并发的白细胞和血小板质的改变。血浆或血清成分的改变多见于浆细胞病性贫血（M蛋白增多及钙、磷水平变化等）、溶血性贫血（游离血红蛋白增高、结合珠蛋白降低、血钾增高、间接或直接胆红素增高等）、合并弥散性血管内凝血的贫血（血浆各类凝血因子、纤溶成分均发生量的异常）、肝病性贫血和肾性贫血（低蛋白血症和代谢产物累积）等。造血器官的改变主要在骨髓，不同类型的贫血，骨髓有核细胞的多寡（即增生度）不同，不同病因或不同发病机制的贫血，其骨髓粒、红、单核、巨核、淋巴细胞系各阶段的形态、比例、位置、超微结构、组化反应、抗原表达、染色体核型、癌基因重排、过度表达以及体外干祖细胞集落培养等情况可能千差万别；造血系统肿瘤性疾病所致的贫血可能还会合并肝、脾、淋巴结肿大；溶血性贫血可能合并肝或脾大；骨髓纤维化症和脾功能亢进性贫血合并脾大。

笔记

【诊断】

应详细询问现病史和既往史、家族史、营养史、月经生育史及危险因素暴露史等。从现病史了解贫血发生的时间、速度、程度、并发症、可能诱因、干预治疗的反应等。既往史可提供贫血的原发病线索。家族史提供发生贫血的遗传背景。营养史和月经生育史对缺铁、缺叶酸或维生素B_{12}等造血原料所致的贫血、失血性贫血有辅助诊断价值。危险因素（射线、化学毒物或药物、疫区或病原微生物等）暴露史对造血组织受损和感染相关性贫血的诊断至关重要。

全面体检有助于了解：①贫血对各系统的影响：皮肤、黏膜苍白程度，心率或心律改变，呼吸姿势或频度异常等；②贫血的伴随表现：溶血（如皮肤、黏膜、巩膜黄染，胆道炎症体征，肝大或脾大等）、出血（如皮肤、黏膜紫癜或瘀斑，眼底、中枢神经系统、泌尿生殖道或消化道出血体征等）、浸润（如皮肤绿色瘤、皮下肿物、淋巴结肿大、肝大或脾大等）、感染（如发热及全身反应、感染灶体征等）、营养不良（如皮肤、黏膜或毛发干燥、黏膜溃疡、舌乳头萎缩、匙状甲或神经系统深层感觉障碍等）、自身免疫（如皮肤、黏膜损害、关节损害）等。

贫血的实验室检查分为血常规、骨髓和贫血发病机制检查。

1. 血常规检查 血常规检查可以确定有无贫血，贫血是否伴白细胞或血小板数量的变化。红细胞参数（MCV、MCH 及 MCHC）反映红细胞大小及血红蛋白改变，为贫血的病理机制诊断提供相关线索（表 6-2-1）。血红蛋白测定为贫血严重程度的判定提供依据（表 6-2-2）。网织红细胞计数间接反映骨髓红系增生（或对贫血的代偿）情况。外周血涂片可观察红细胞、白细胞、血小板数量或形态改变，有否疟原虫和异常细胞等。

2. 骨髓检查 包括骨髓细胞涂片分类和骨髓活检。涂片分类反映骨髓细胞的增生程度、细胞成分、比例和形态变化。活检反映骨髓造血组织的结构、增生程度、细胞成分和形态变化。骨髓检查提示贫血时注意造血功能高低及造血组织是否出现肿瘤性改变，是否有坏死、纤维化或大理石变，是否有髓外肿瘤浸润等。凭骨髓检查评价患者造血功能时，必须注意骨髓取样的局限性，一个部位骨髓增生减低或与血常规结果矛盾时，应做多部位骨髓检查。

3. 贫血的发病机制检查 包括缺铁性贫血的铁代谢及引起缺铁的原发病检查；巨幼细胞贫血的血清叶酸和维生素 B_{12}水平测定及导致此类造血原料缺乏的原发病检查；失血性贫血的原发病检查；溶血性贫血的红细胞膜、酶、珠蛋白、血红素、自身抗体、同种抗体或 PNH 克隆等检查；骨髓造血功能衰竭性贫血的造血细胞质异常（如染色体、抗原表达、细胞周期、功能、基因等）、T 细胞调控（T 细胞亚群及其分泌的因子）、B 细胞调控（骨髓细胞自身抗体）检查，以及造血系统肿瘤性疾病和其他系统继发贫血的原发病检查。

分析从采集病史、体格检查和实验室检查获得的有关贫血的临床资料，通常可以查明贫血的发病机制或病因，做出贫血的疾病诊断。

【治疗】

贫血性疾病的治疗分“对症”和“对因”两类。

（一）对症治疗

目的是减轻重度血细胞减少对患者的致命影响，为对因治疗发挥作用赢得时间。具体内容包括：重度贫血患者、老年人或合并心肺功能不全的贫血患者应输红细胞，纠正贫血，改善体内缺氧状态；急性大量失血患者应及时输血或红细胞及血浆，迅速恢复血容量并纠正贫血；对贫血合并出血者，应根据出血机制的不同采取不同的止血治疗（如重度血小板减少应输血小板）；对贫血合并感染者，应酌情予抗感染治疗；对贫血合并其他脏器功能不全者，应根据脏器的不同及功能不全的程度而施予不同的支持治疗；先天性溶血性贫血多次输血并发血色病者应予去铁治疗。

（二）对因治疗

实乃针对贫血发病机制的治疗。如缺铁性贫血补铁及治疗导致缺铁的原发病；巨幼细胞贫

笔记

血补充叶酸或维生素 B_{12}；溶血性贫血采用糖皮质激素或脾切除术；遗传性球形细胞增多症脾切除有肯定疗效；造血干细胞质异常性贫血采用干细胞移植；AA 采用抗淋巴（胸腺）细胞球蛋白、环孢素及造血正调控因子（如雄激素、G-CSF、GM-CSF 或 EPO 等）；ACD 及肾性贫血采用 EPO；肿瘤性贫血采用化疗或放疗；免疫相关性贫血采用免疫抑制剂；各类继发性贫血治疗原发病等。

（邵宗鸿）

笔记



第三章 缺铁性贫血

当机体对铁的需求与供给失衡,导致体内贮存铁耗尽(iron depletion,ID),继之红细胞内铁缺乏(iron deficient erythropoiesis,IDE),最终引起缺铁性贫血(iron deficiency anemia,IDA)。IDA是铁缺乏症(包括ID、IDE和IDA)的最终阶段,表现为缺铁引起的小细胞低色素性贫血及其他异常。缺铁和铁利用障碍影响血红素合成,故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。

根据病因可将其分为铁摄入不足(食物缺铁)、供不应求(孕妇)、吸收不良(胃肠道疾病)、转运障碍(无转铁蛋白血症、肝病、慢性炎症)、丢失过多(各种失血)及利用障碍(铁粒幼细胞性贫血、铅中毒、慢性病性贫血)等类型。

【流行病学】

IDA是最常见的贫血。其发病率在发展中国家、经济不发达地区、婴幼儿、育龄妇女明显增高。上海地区人群调查显示:铁缺乏症的年发病率在6个月~2岁婴幼儿为75.0%~82.5%、妊娠3个月以上妇女为66.7%、育龄妇女为43.3%、10岁~17岁青少年为13.2%;以上人群IDA患病率分别为33.8%~45.7%、19.3%、11.4%和9.8%。

【铁代谢】

人体内铁分两部分:其一为功能状态铁,包括血红蛋白铁(占体内铁的67%)、肌红蛋白铁(占体内铁的15%)、转铁蛋白铁(3~4mg)、乳铁蛋白、酶和辅因子结合的铁;其二为贮存铁(男性1000mg,女性300~400mg),包括铁蛋白和含铁血黄素。铁总量在正常成年男性约50~55mg/kg,女性35~40mg/kg。正常人每天造血约需20~25mg铁,主要来自衰老破坏的红细胞。正常人维持体内铁平衡需每天从食物摄铁1~1.5mg,孕、乳妇2~4mg。动物食品铁吸收率高(可达20%),植物食品铁吸收率低(1%~7%)。铁吸收部位主要在十二指肠及空肠上段。食物铁状态(三价、二价铁)、胃肠功能(酸碱度等)、体内铁贮量、骨髓造血状态及某些药物(如维生素C)均会影响铁吸收。吸收入血的二价铁经铜蓝蛋白氧化成三价铁,与转铁蛋白结合后转运到组织或通过幼红细胞膜转铁蛋白受体胞饮入细胞内,再与转铁蛋白分离并还原成二价铁,参与形成血红蛋白。多余的铁以铁蛋白和含铁血黄素形式贮存于肝、脾、骨髓等器官的单核巨噬细胞系统,待铁需要增加时动用。人体每天排铁不超过1mg,主要通过肠黏膜脱落细胞随粪便排出,少量通过尿、汗液排出,哺乳妇女还通过乳汁排出。

【病因和发病机制】

(一)病因

1. 需铁量增加而铁摄入不足 多见于婴幼儿、青少年、妊娠和哺乳期妇女。婴幼儿需铁量较大,若不补充蛋类、肉类等含铁量较高的辅食,易造成缺铁。青少年偏食易缺铁。女性月经过多、妊娠或哺乳,需铁量增加,若不补充高铁食物,易造成IDA。

2. 铁吸收障碍 常见于胃大部切除术后,胃酸分泌不足且食物快速进入空肠,绕过铁的主要吸收部位(十二指肠),使铁吸收减少。此外,多种原因造成的胃肠道功能紊乱,如长期不明原因腹泻、慢性肠炎、Crohn病等均可因铁吸收障碍而发生IDA。

3. 铁丢失过多 长期慢性铁丢失而得不到纠正则造成IDA,如慢性胃肠道失血(包括痔疮、胃十二指肠溃疡、食管裂孔疝、消化道息肉、胃肠道肿瘤、寄生虫感染、食管或胃底静脉曲张破裂等)、月经过多(如宫内放置节育环、子宫肌瘤及月经失调等妇科疾病)、咯血和肺泡出血(如肺含铁血黄素沉着症、肺出血肾炎综合征、肺结核、支气管扩张、肺癌等)、血红蛋白尿(如阵发性睡眠性血红蛋白尿、冷抗体型自身免疫性溶血、人工心脏瓣膜、行军性血红蛋白尿等)及其他(如遗

笔记

传性出血性毛细血管扩张症、慢性肾衰竭行血液透析、多次献血等）。

（二）发病机制

1. 缺铁对铁代谢的影响　当体内贮铁减少到不足以补偿功能状态的铁时，铁代谢指标发生异常：贮铁指标（铁蛋白、含铁血黄素）减低、血清铁和转铁蛋白饱和度减低、总铁结合力和未结合铁的转铁蛋白升高、组织缺铁、红细胞内缺铁。转铁蛋白受体表达于红系造血细胞膜表面，其表达量与红细胞内 Hb 合成所需的铁代谢密切相关，当红细胞内铁缺乏时，转铁蛋白受体脱落进入血液成为血清可溶性转铁蛋白受体（sTfR）。

2. 缺铁对造血系统的影响　红细胞内缺铁，血红素合成障碍，大量原卟啉不能与铁结合成为血红素，以游离原卟啉（FEP）的形式积累在红细胞内或与锌原子结合成为锌原卟啉（ZPP），血红蛋白生成减少，红细胞胞质少、体积小，发生小细胞低色素性贫血；严重时粒细胞、血小板的生成也受影响。

3. 缺铁对组织细胞代谢的影响　组织缺铁，细胞中含铁酶和铁依赖酶的活性降低，进而影响患者的精神、行为、体力、免疫功能及患儿的生长发育和智力；缺铁可引起黏膜组织病变和外胚叶组织营养障碍。

【临床表现】

（一）缺铁原发病表现

如消化性溃疡、肿瘤或痔疮导致的黑便、血便或腹部不适；肠道寄生虫感染导致的腹痛或大便性状改变；妇女月经过多；肿瘤性疾病的消瘦；血管内溶血的血红蛋白尿等。

（二）贫血表现

常见症状为乏力、易倦、头晕、头痛、眼花、耳鸣、心悸、气短、纳差等；有苍白、心率增快。

（三）组织缺铁表现

精神行为异常，如烦躁、易怒、注意力不集中、异食癖；体力、耐力下降；易感染；儿童生长发育迟缓、智力低下；口腔炎、舌炎、舌乳头萎缩、口角皲裂、吞咽困难；毛发干枯、脱落；皮肤干燥、皱缩；指（趾）甲缺乏光泽、脆薄易裂，重者指（趾）甲变平，甚至凹下呈勺状（匙状甲）。

【实验室检查】

（一）血象

呈小细胞低色素性贫血。平均红细胞体积（MCV）低于 80fl，平均红细胞血红蛋白量（MCH）小于 27pg，平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）小于 32%。血片中可见红细胞体积小、中央淡染区扩大。网织红细胞计数多正常或轻度增高。白细胞和血小板计数可正常或减低，也有部分患者血小板计数升高。

（二）骨髓象

增生活跃或明显活跃；以红系增生为主，粒系、巨核系无明显异常；红系中以中、晚幼红细胞为主，其体积小、核染色质致密、胞质少、边缘不整齐，有血红蛋白形成不良的表现，即所谓的“核老浆幼”现象。

（三）铁代谢

血清铁低于 8.95μmol/L，总铁结合力升高，大于 64.44μmol/L；转铁蛋白饱和度降低，小于 15%，sTfR 浓度超过 8mg/L。血清铁蛋白低于 12μg/L。骨髓涂片用亚铁氰化钾（普鲁士蓝反应）染色后，在骨髓小粒中无深蓝色的含铁血黄素颗粒；在幼红细胞内铁小粒减少或消失，铁粒幼细胞少于 15%。

（四）红细胞内卟啉代谢

FEP>0.9μmol/L（全血），ZPP>0.96μmol/L（全血），FEP/Hb>4.5μg/gHb。

（五）血清转铁蛋白受体测定

血清可溶性转铁蛋白受体（sTfR）测定是迄今反映缺铁性红细胞生成的最佳指标，一般 sTfR

笔记

浓度>26.5nmol/L(2.25μg/ml)可诊断缺铁。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. ID ①血清铁蛋白<12μg/L；②骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失，铁粒幼细胞少于15%；③血红蛋白及血清铁等指标尚正常。

2. IDE ①ID的①+②；②转铁蛋白饱和度<15%；③FEP/Hb>45μg/gHb；④血红蛋白尚正常。

3. IDA ①IDE的①+②+③；②小细胞低色素性贫血：男性Hb<120g/L，女性Hb<110g/L，孕妇Hb<100g/L；MCV<80fl，MCH<27pg，MCHC<32%。

4. **病因诊断** 只有明确病因，IDA才可能根治；有时缺铁的病因比贫血本身更为严重。例如胃肠道恶性肿瘤伴慢性失血或胃癌术后残胃癌所致的IDA，应多次检查大便潜血，必要时做胃肠道X线或内镜检查；月经过多的妇女应检查有无妇科疾病。

（二）鉴别诊断

应与下列小细胞性贫血鉴别：

1. **铁粒幼细胞性贫血** 遗传或不明原因导致的红细胞铁利用障碍性贫血。表现为小细胞性贫血，但血清铁蛋白浓度增高、骨髓小粒含铁血黄素颗粒增多、铁粒幼细胞增多，并出现环形铁粒幼细胞。血清铁和铁饱和度增高，总铁结合力不低。

2. **海洋性贫血** 有家族史，有溶血表现。血片中可见多量靶形红细胞，并有珠蛋白肽链合成数量异常的证据，如胎儿血红蛋白或血红蛋白A_2增高，出现血红蛋白H包涵体等。血清铁蛋白、骨髓可染铁、血清铁和铁饱和度不低且常增高。

3. **慢性病性贫血** 慢性炎症、感染或肿瘤等引起的铁代谢异常性贫血。贫血为小细胞性。贮铁（血清铁蛋白和骨髓小粒含铁血黄素）增多。血清铁、血清铁饱和度、总铁结合力减低。

4. **转铁蛋白缺乏症** 系常染色体隐性遗传所致（先天性）或严重肝病、肿瘤继发（获得性）。表现为小细胞低色素性贫血。血清铁、总铁结合力、血清铁蛋白及骨髓含铁血黄素均明显降低。先天性者幼儿时发病，伴发育不良和多脏器功能受累。获得性者有原发病的表现。

【治疗】

治疗IDA的原则是：根除病因；补足贮铁。

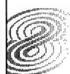
（一）病因治疗

应尽可能地去除导致缺铁的病因。如婴幼儿、青少年和妊娠妇女营养不足引起的IDA，应改善饮食；月经过多引起的IDA应调理月经；寄生虫感染者应驱虫治疗；恶性肿瘤者应手术或放、化疗；消化性溃疡引起者应抑酸治疗等。

（二）补铁治疗

治疗性铁剂有无机铁和有机铁两类。无机铁以硫酸亚铁为代表，有机铁则包括右旋糖酐铁、葡萄糖酸亚铁、山梨醇铁、富马酸亚铁、琥珀酸亚铁和多糖铁复合物等。无机铁剂的不良反应较有机铁剂明显。首选口服铁剂。如硫酸亚铁0.3g，每日3次；或右旋糖酐铁50mg，每日2～3次。餐后服用胃肠道反应小且易耐受。应注意，进食谷类、乳类和茶等会抑制铁剂的吸收，鱼、肉类、维生素C可加强铁剂的吸收。口服铁剂有效的表现先是外周血网织红细胞增多，高峰在开始服药后5～10天，2周后血红蛋白浓度上升，一般2个月左右恢复正常。铁剂治疗应在血红蛋白恢复正常后至少持续4～6个月，待铁蛋白正常后停药。若口服铁剂不能耐受或胃肠道正常解剖部位发生改变而影响铁的吸收，可用铁剂肌肉注射。右旋糖酐铁是最常用的注射铁剂，首次给药须用0.5ml作为试验剂量，1小时后无过敏反应可给足量治疗，注射用铁的总需量按公式计算：（需达到的血红蛋白浓度－患者的血红蛋白浓度）×0.33×患者体重（kg）。

笔记



【预防】

重点是婴幼儿、青少年和妇女的营养保健。对婴幼儿应及早添加富含铁的食品，如蛋类、肝等；对青少年应纠正偏食，定期查、治寄生虫感染；对孕妇、哺乳期妇女可补充铁剂；对月经期妇女应防治月经过多。做好肿瘤性疾病和慢性出血性疾病的人群防治。

【预后】

单纯营养不足者，易恢复正常。继发于其他疾病者，取决于原发病能否根治。

（邵宗鸿）

笔记



第四章　巨幼细胞贫血

叶酸或维生素 B_{12}（Vit B_{12}）缺乏或某些影响核苷酸代谢的药物导致细胞核脱氧核糖核酸（DNA）合成障碍所致的贫血称巨幼细胞贫血（megaloblastic anemia，MA）。本病的特点是呈大红细胞性贫血，骨髓内出现巨幼红细胞、粒细胞及巨核细胞系列。此类贫血的幼红细胞 DNA 合成障碍，故又有学者称之为幼红细胞增殖异常性贫血。

根据缺乏物质的种类，该病可分为单纯叶酸缺乏性贫血、单纯维生素 B_{12} 缺乏性贫血及叶酸和维生素 B_{12} 同时缺乏性贫血。根据病因可分为：①食物营养不够：叶酸或维生素 B_{12} 摄入不足；②吸收不良：胃肠道疾病、药物干扰和内因子抗体形成（恶性贫血）；③代谢异常：肝病、某些抗肿瘤药物的影响；④需要量增加：哺乳期、孕妇；⑤利用障碍：嘌呤、嘧啶自身合成异常或化疗药物影响等。

【流行病学】

该病在经济不发达地区或进食新鲜蔬菜、肉类较少的人群多见。在我国，叶酸缺乏者多见于陕西、山西、河南等地。而在欧美，Vit B_{12} 缺乏或有内因子抗体者多见。

【病因和发病机制】

（一）叶酸代谢及缺乏的原因

1. 叶酸代谢和生理作用　叶酸由蝶啶、对氨基苯甲酸及 L-谷氨酸组成，属维生素 B 族，富含于新鲜水果、蔬菜、肉类食品中。食物中的叶酸经长时间烹煮，可损失 50% ~ 90%。叶酸主要在十二指肠及近端空肠吸收。每日需从食物中摄入叶酸 200μg。食物中多聚谷氨酸型叶酸经肠黏膜细胞产生的解聚酶作用，转变为单谷氨酸或双谷氨酸型叶酸后进入小肠黏膜上皮细胞，再经叶酸还原酶催化及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）作用还原为二氢叶酸（FH_2）和四氢叶酸（FH_4），后者再转变为有生理活性的 N^5-甲基四氢叶酸（N^5-FH_4），经门静脉入肝。其中一部分 N^5-FH_4 经胆汁排泄到小肠后重新吸收，即叶酸的肠肝循环。血浆中 N^5-FH_4 与白蛋白结合后转运到组织细胞（经叶酸受体）。在细胞内，经 Vit B_{12} 依赖性甲硫氨酸合成酶的作用，N^5-FH_4 转变为 FH_4，一方面为 DNA 合成提供一碳基团如甲基（$—CH_3$）、甲烯基（$—CH_2—$）和甲酰基（—CHO）等；另一方面，FH_4 经多聚谷氨酸叶酸合成酶的作用再转变为多聚谷氨酸型叶酸，并成为细胞内辅酶。人体内叶酸储存量为 5 ~ 20mg，近 1/2 在肝。叶酸主要经尿和粪便排出体外，每日排出 2 ~ 5μg。

2. 叶酸缺乏的原因　①摄入减少：主要原因是食物加工不当，如烹调时间过长或温度过高，破坏大量叶酸；其次是偏食，食物中蔬菜、肉蛋类减少。②需要量增加：婴幼儿、青少年、妊娠和哺乳妇女需要量增加而未及时补充；甲状腺功能亢进症、慢性感染、肿瘤等消耗性疾病患者，叶酸的需要量也增加。③吸收障碍：腹泻、小肠炎症、肿瘤和手术及某些药物（抗癫痫药物、柳氮磺吡啶、乙醇等）影响叶酸的吸收。④利用障碍：抗核苷酸合成药物如甲氨蝶呤、甲氧苄啶、氨苯蝶啶、氨基蝶呤和乙胺嘧啶等均可干扰叶酸的利用；一些先天性酶缺陷（甲基 FH_4 转移酶、N^5，N^{10}-甲烯基 FH_4 还原酶、FH_2 还原酶和亚氨甲基转移酶）可影响叶酸的利用。⑤叶酸排出增加：血液透析、酗酒可增加叶酸排出。

（二）维生素 B_{12} 代谢及缺乏的原因

1. 维生素 B_{12} 代谢和生理作用　Vit B_{12} 在人体内以甲基钴胺素形式存在于血浆，以 5-脱氧腺苷钴胺素形式存于肝及其他组织。正常人每日需 Vit B_{12} 1μg，主要来源于动物肝、肾、肉、鱼、

笔记

蛋及乳品类等食品。食物中的 Vit B_{12}与蛋白结合，经胃酸和胃蛋白酶消化，与蛋白分离，再与胃黏膜壁细胞合成的 R 蛋白结合成 R-Vit B_{12}复合物（R-B_{12}）。RB_{12}进入十二指肠经胰蛋白酶作用，R 蛋白被降解。两分子 Vit B_{12}又与同样来自胃黏膜上皮细胞的内因子（intrinsic factor，IF）结合形成 IF-B_{12}复合物。IF 保护 Vit B_{12}不受胃肠道分泌液破坏，到达回肠末端与该处肠黏膜上皮细胞刷状缘的 IF-B_{12}受体结合并进入肠上皮细胞，继而经门静脉入肝。人体内 Vit B_{12}的储存量约为 2～5mg，其中 50%～90% 在肝。Vit B_{12}主要经粪便、尿排出体外。

2. 维生素 B_{12}缺乏的原因

（1）摄入减少：完全素食者因摄入减少导致 Vit B_{12}缺乏，常需较长时间才出现。

（2）吸收障碍：这是 Vit B_{12}缺乏最常见的原因，可见于：①内因子缺乏，如恶性贫血、胃切除、胃黏膜萎缩等；②胃酸和胃蛋白酶缺乏；③胰蛋白酶缺乏；④肠道疾病；⑤先天性内因子缺乏或 Vit B_{12}吸收障碍；⑥药物（对氨基水杨酸、新霉素、二甲双胍、秋水仙碱和苯乙双胍等）影响；⑦肠道寄生虫（如阔节裂头绦虫病）或细菌大量繁殖消耗 Vit B_{12}。

（3）利用障碍：先天性 TCⅡ缺乏引起 Vit B_{12}输送障碍；麻醉药氧化亚氮可将钴胺氧化而抑制甲硫氨酸合成酶。

（三）发病机制

叶酸的各种活性形式，包括 N^5-甲基 FH_4和 N^5，N^{10}-甲烯基 FH_4作为辅酶为 DNA 合成提供一碳基团。其中最重要的是胸苷酸合成酶催化 dUMP 甲基化形成 dTMP，继而形成 dTTP。由于叶酸缺乏，dTTP 形成减少，DNA 合成障碍，DNA 复制延迟。RNA 合成所受影响不大，细胞内 RNA/DNA 比值增大，造成细胞体积增大，胞核发育滞后于胞质，形成巨幼变。骨髓中红系、粒系和巨核系细胞发生巨幼变，分化成熟异常，在骨髓中过早死亡，导致全血细胞减少。DNA 合成障碍也累及黏膜上皮组织，影响口腔和胃肠道功能。Vit B_{12}缺乏导致甲硫氨酸合成酶催化高半胱氨酸转变为甲硫氨酸障碍，这一反应由 N^5-FH_4提供甲基。因此，N^5-FH_4转化为甲基 FH_4障碍，继而引起 N^5，N^{10}-甲烯基 FH_4合成减少。后者是 dUMP 形成 dTTP 的甲基供体，故 dTTP 合成和 DNA 合成障碍。Vit B_{12}缺乏还可引起神经精神异常，其机制与两个 Vit B_{12}依赖性酶（L-甲基丙二酰-CoA 变位酶和甲硫氨酸合成酶）的催化反应发生障碍有关。前者催化反应障碍导致神经髓鞘合成障碍，并有奇数碳链脂肪酸或支链脂肪酸掺入髓鞘中；后者催化反应障碍引起神经细胞甲基化反应受损。

药物干扰核苷酸合成也可引起巨幼细胞贫血。

【临床表现】

（一）血液系统表现

起病缓慢，常有面色苍白、乏力、耐力下降、头晕、头昏、心悸等贫血症状。重者全血细胞减少，反复感染和出血。少数患者可出现轻度黄疸。

（二）消化系统表现

口腔黏膜、舌乳头萎缩，舌面呈"牛肉样舌"，可伴舌痛。胃肠道黏膜萎缩可引起食欲不振、恶心、腹胀、腹泻或便秘。

（三）神经系统表现和精神症状

对称性远端肢体麻木、深感觉障碍；共济失调或步态不稳；味觉、嗅觉降低；锥体束征阳性、肌张力增加、腱反射亢进；视力下降、黑蒙征；重者可有大、小便失禁。叶酸缺乏者有易怒、妄想等精神症状。Vit B_{12}缺乏者有抑郁、失眠、记忆力下降、谵妄、幻觉、妄想甚至精神错乱、人格变态等。

【实验室检查】

（一）血象

笔记

呈大细胞性贫血，MCV、MCH 均增高，MCHC 正常。网织红细胞计数可正常。重者全血细胞

减少。血片中可见红细胞大小不等、中央淡染区消失，有大椭圆形红细胞、点彩红细胞等；中性粒细胞核分叶过多（5 叶核占 5% 以上或出现 6 叶以上核），亦可见巨型杆状核粒细胞。

（二）骨髓象

增生活跃或明显活跃。红系增生显著、巨幼变（胞体大，胞质较胞核成熟，“核幼浆老”）；粒系也有巨幼变，成熟粒细胞多分叶；巨核细胞体积增大，分叶过多。骨髓铁染色常增多。

（三）血清维生素 B_{12}、叶酸及红细胞叶酸含量测定

血清 Vit B_{12} 低于 74pmol/L（100ng/ml）（Vit B_{12} 缺乏）。血清叶酸低于 6.8nmol/L（3ng/ml），红细胞叶酸低于 227nmol/L（100ng/ml）（叶酸缺乏）。

（四）其他

①胃酸降低、内因子抗体及 Schilling 试验（测定放射性核素标记的 Vit B_{12} 吸收情况）阳性（恶性贫血）；②尿高半胱氨酸 24 小时排泄量增加（Vit B_{12} 缺乏）；③血清间接胆红素可稍增高。

【诊断】

根据营养史或特殊用药史、贫血表现、消化道及神经系统症状、体征，结合特征性血象、骨髓象改变和血清 Vit B_{12} 及叶酸水平等测定可做出诊断。若无条件测血清 Vit B_{12} 和叶酸水平，可予诊断性治疗。叶酸或 Vit B_{12} 治疗一周左右网织红细胞上升者，应考虑叶酸或 Vit B_{12} 缺乏。

【鉴别诊断】

应与下列疾病鉴别。

（一）造血系统肿瘤性疾病

如急性非淋巴细胞白血病 M_6 型、红血病、骨髓增生异常综合征，骨髓可见巨幼样改变等病态造血现象，叶酸、Vit B_{12} 水平不低且补之无效。

（二）有红细胞自身抗体的疾病

如温抗体型自身免疫性溶血性贫血、Evans 综合征、免疫相关性全血细胞减少，不同阶段的红细胞可因抗体附着而“变大”，又有间接胆红素增高，少数患者尚合并内因子抗体，故极易与单纯叶酸、Vit B_{12} 缺乏引起的 MA 混淆。其鉴别点是此类患者有自身免疫病的特征，用免疫抑制剂方能显著纠正贫血。

（三）合并高黏滞血症的贫血

如多发性骨髓瘤，因 M 蛋白成分黏附红细胞而使之呈“缗钱状”（成串状），血细胞自动计数仪测出的 MCV 偏大，但骨髓瘤的特异表现是 MA 所没有的。

（四）非造血系统疾病

甲状腺功能减退症、肿瘤化疗后等。

【治疗】

（一）原发病的治疗

有原发病（如胃肠道疾病、自身免疫病等）的 MA，应积极治疗原发病；用药后继发的 MA，应酌情停药。

（二）补充缺乏的营养物质

1. 叶酸缺乏 口服叶酸，每次 5～10mg，每日 3 次。用至贫血表现完全消失；若无原发病，不需维持治疗；如同时有 Vit B_{12} 缺乏，则需同时注射 Vit B_{12}，否则可加重神经系统损伤。

2. 维生素 B_{12} 缺乏 肌注 Vit B_{12}，每次 500μg，每周 2 次，无 Vit B_{12} 吸收障碍者可口服 Vit B_{12} 片剂 500μg，每日 1 次，直至血象恢复正常。若有神经系统表现，治疗维持半年到 1 年；恶性贫血患者，治疗维持终生。

【预防】

纠正偏食及不良烹调习惯。对高危人群可予适当干预措施，如婴幼儿及时添加辅食；青少

笔记

年和妊娠妇女多补充新鲜蔬菜，亦可口服小剂量叶酸或 Vit B_{12} 预防；应用干扰核苷酸合成药物治疗的患者，应同时补充叶酸和 Vit B_{12}。

【预后】

多数患者预后良好；原发病不同，疗程不一。

（邵宗鸿）

笔记

第五章　再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)简称再障,是一种可能由不同病因和机制引起的骨髓造血功能衰竭症。主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少和贫血、出血、感染综合征,免疫抑制治疗有效。

根据患者的病情、血象、骨髓象及预后,通常将该病分为重型(SAA)和非重型(NSAA),也有学者进一步将非重型分为中间型和轻型,还有学者从重型中分出极重型(VSAA)。从病因上AA可分为先天性(遗传性)和后天性(获得性)。获得性AA根据是否有明确诱因分为继发性和原发性,原发性AA即无明确诱因者。近年多数学者认为T细胞功能异常亢进通过细胞毒性T细胞直接杀伤或(和)淋巴因子介导的造血干细胞过度凋亡引起的骨髓衰竭是获得性AA的主要发病机制。

【流行病学】

AA的年发病率在欧美为0.47～1.37/10万人,日本为1.47～2.4/10万人,我国为0.74/10万人;可发生于各年龄段,老年人发病率较高;男、女发病率无明显差别。

【病因和发病机制】

发病原因不明确,可能为:①病毒感染,特别是肝炎病毒、微小病毒B19等。②化学因素,特别是氯霉素类抗生素、磺胺类药物、抗肿瘤化疗药物以及苯等。抗肿瘤药与苯对骨髓的抑制与剂量相关,但抗生素、磺胺类药物及杀虫剂引起的再障与剂量关系不大,但与个人敏感有关。③长期接触X射线、镭及放射性核素等可影响DNA的复制,抑制细胞有丝分裂,干扰骨髓细胞生成,造血干细胞数量减少。传统学说认为,在一定遗传背景下,AA作为一组后天暴露于某些致病因子后获得的异质性"综合征",可能通过三种机制发病:原发和继发性造血干祖细胞("种子")缺陷、造血微环境("土壤")及免疫("虫子")异常。

(一)造血干祖细胞缺陷

包括量和质的异常。AA患者骨髓$CD34^+$细胞较正常人明显减少,减少程度与病情相关;其$CD34^+$细胞中具有自我更新及长期培养启动能力的"类原始细胞(blast-like)"明显减少。有学者报道,AA造血干祖细胞集落形成能力显著降低,体外对造血生长因子(HGFs)反应差,免疫抑制治疗后恢复造血不完整,部分AA有单克隆造血证据且可向具有造血干细胞质异常性的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)甚至白血病转化。

(二)造血微环境异常

AA患者骨髓活检除发现造血细胞减少外,还有骨髓"脂肪化"、静脉窦壁水肿、出血、毛细血管坏死;部分AA骨髓基质细胞体外培养生长情况差,其分泌的各类造血调控因子明显不同于正常人;骨髓基质细胞受损的AA做造血干细胞移植不易成功。

(三)免疫异常

AA患者外周血及骨髓淋巴细胞比例增高,T细胞亚群失衡,T辅助细胞Ⅰ型(Th1)、$CD8^+$ T抑制细胞和$\gamma\delta TCR^+$ T细胞比例增高,T细胞分泌的造血负调控因子(IL2、IFN-γ、TNF)明显增多,髓系细胞凋亡亢进,多数患者用免疫抑制治疗有效。

近年来,多数学者认为AA的主要发病机制是免疫异常;造血微环境与造血干祖细胞量的改变是异常免疫损伤所致;造血干祖细胞质异常性"AA"实乃部分与AA相似的PNH、MDS、Fanconi贫血。该观点倾向于将AA由初级研究阶段归纳在一起的、不同质的"综合征"净化为同质的独立疾病体系。

笔记

【临床表现】

(一) 重型再生障碍性贫血(SAA)

起病急,进展快,病情重;少数可由非重型进展而来。

1. 贫血 多呈进行性加重,苍白、乏力、头昏、心悸和气短等症状明显。

2. 感染 多数患者有发热,体温在39℃以上,个别患者自发病到死亡均处于难以控制的高热之中。以呼吸道感染最常见,感染菌种以革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌和真菌为主,常合并败血症。

3. 出血 均有不同程度的皮肤、黏膜及内脏出血。皮肤表现为出血点或大片瘀斑,口腔黏膜有血泡,有鼻出血、牙龈出血、眼结膜出血等。深部脏器出血时可见呕血、咯血、便血、血尿、阴道出血、眼底出血和颅内出血,后者常危及患者的生命。

(二) 非重型再生障碍性贫血(NSAA)

起病和进展较缓慢,病情较重型轻。

1. 贫血 慢性过程,常见苍白、乏力、头昏、心悸、活动后气短等。输血后症状改善,但不持久。

2. 感染 高热比重型少见,感染相对易控制,很少持续1周以上。上呼吸道感染常见,其次为牙龈炎、支气管炎、扁桃腺炎,而肺炎、败血症等重症感染少见。常见感染菌种为革兰阴性杆菌和各类球菌。

3. 出血 出血倾向较轻,以皮肤、黏膜出血为主,内脏出血少见。多表现为皮肤出血点、牙龈出血,女性患者有阴道出血。出血较易控制。久治无效者可发生颅内出血。

【实验室检查】

(一) 血象

SAA呈重度全血细胞减少:重度正细胞正色素性贫血,网织红细胞百分数多在0.005以下,且绝对值<15×10^9/L;白细胞计数多<2×10^9/L,中性粒细胞<0.5×10^9/L,淋巴细胞比例明显增高;血小板计数<20×10^9/L。NSAA也呈全血细胞减少,但达不到SAA的程度。

(二) 骨髓象

SAA多部位骨髓增生重度减低,粒、红系及巨核细胞明显减少且形态大致正常,淋巴细胞及非造血细胞比例明显增高,骨髓小粒皆空虚。NSAA多部位骨髓增生减低,可见较多脂肪滴,粒、红系及巨核细胞减少,淋巴细胞及网状细胞、浆细胞比例增高,多数骨髓小粒空虚。骨髓活检显示造血组织均匀减少。

(三) 发病机制检查

$CD4^+$细胞:$CD8^+$细胞比值减低,Th1:Th2型细胞比值增高,$CD8^+$ T抑制细胞和$\gamma\delta TCR^+$ T细胞比例增高,血清IL-2、IFN-γ、TNF水平增高;骨髓细胞染色体核型正常,骨髓铁染色示贮铁增多,中性粒细胞碱性磷酸酶染色强阳性;溶血检查均阴性。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

1. AA诊断标准 ①全血细胞减少,网织红细胞百分数<0.01,淋巴细胞比例增高;②一般无肝、脾大;③骨髓多部位增生减低(<正常50%)或重度减低(<正常25%),造血细胞减少,非造血细胞比例增高,骨髓小粒空虚(有条件者作骨髓活检可见造血组织均匀减少);④除外引起全血细胞减少的其他疾病,如PNH、Fanconi贫血、Evans综合征、免疫相关性全血细胞减少等。

2. AA分型诊断标准 ①SAA-Ⅰ:又称AAA,发病急,贫血进行性加重,常伴严重感染或(和)出血。血象具备下述三项中两项:网织红细胞绝对值<15×10^9/L,中性粒细胞<0.5×10^9/L和血小板<20×10^9/L。骨髓增生广泛重度减低。如SAA-Ⅰ的中性粒细胞<0.2×10^9/L,则为极重型再障(VSAA)。②NSAA:又称CAA,指达不到SAA-Ⅰ型诊断标准的AA。如NSAA病情恶化,

笔记

临床、血象及骨髓象达 SAA-Ⅰ型诊断标准时，称 SAA-Ⅱ型。

（二）鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH） 典型患者有血红蛋白尿发作，易鉴别。不典型者无血红蛋白尿发作，全血细胞减少，骨髓可增生减低，易误诊为 AA，PNH 患者骨髓或外周血可发现 $CD55^-$、$CD59^-$ 的各系血细胞。

2. 骨髓增生异常综合征（MDS） MDS 中的难治性贫血（RA）有全血细胞减少，网织红细胞有时不高甚至降低，骨髓也可低增生，这些易与 AA 混淆。但 RA 有病态造血现象，早期髓系细胞相关抗原（CD34）表达增多，可有染色体核型异常等。

3. 自身抗体介导的全血细胞减少 包括 Evans 综合征和免疫相关性全血细胞减少。前者可测及外周成熟血细胞的自身抗体，后者可测及骨髓未成熟血细胞的自身抗体。这两类患者可有全血细胞减少并骨髓增生减低，但外周血网织红细胞或中性粒细胞比例往往不低甚或偏高，骨髓红系细胞比例不低且易见“红系造血岛”，Th1:Th2 降低（Th2 细胞比例增高）、$CD5^+$ B 细胞比例增高，血清 IL-4 和 IL-10 水平增高，对糖皮质激素、大剂量静脉滴注丙种球蛋白、CD20 单克隆抗体或环磷酰胺的治疗反应较好。

4. 急性白血病（AL） 特别是白细胞减少和低增生性 AL，早期肝、脾、淋巴结不肿大，外周两系或三系血细胞减少，易与 AA 混淆。仔细观察血象及多部位骨髓，可发现原始粒、单、或原（幼）淋巴细胞明显增多。部分急性早幼粒细胞白血病可全血细胞减少，但骨髓细胞形态学检查、染色体易位 t(15;17) 和 *PML-RARα* 基因存在可帮助鉴别。

5. 恶性组织细胞病 常有非感染性高热，进行性衰竭，肝、脾、淋巴结肿大，黄疸、出血较重，全血细胞减少。多部位骨髓检查可找到异常组织细胞。

【治疗】

（一）支持治疗

1. 保护措施 预防感染（注意饮食及环境卫生，SAA 保护性隔离）；避免出血（防止外伤及剧烈活动）；杜绝接触各类危险因素（包括对骨髓有损伤作用和抑制血小板功能的药物）；酌情预防性给予抗真菌治疗；必要的心理护理。

2. 对症治疗

（1）纠正贫血：通常认为血红蛋白低于 60g/L 且患者对贫血耐受较差时，可输血，但应防止输血过多。

（2）控制出血：用促凝血药（止血药），如酚磺乙胺（止血敏）等。合并血浆纤溶酶活性增高者可用抗纤溶药，如氨基己酸（泌尿生殖系统出血患者禁用）。女性子宫出血可肌注丙酸睾酮。输浓缩血小板对血小板减少引起的严重出血有效。当任意供者的血小板输注无效时，改输 HLA 配型相配的血小板。凝血因子不足（如肝炎）时，应予纠正。

（3）控制感染：感染性发热，应取可疑感染部位的分泌物或尿、大便、血液等作细菌培养和药敏试验，并用广谱抗生素治疗；待细菌培养和药敏试验有结果后再换用敏感窄谱的抗生素。长期广谱抗生素治疗可诱发真菌感染和肠道菌群失调，真菌感染可用两性霉素 B 等。

（4）护肝治疗：AA 常合并肝功能损害，应酌情选用护肝药物。

（二）针对发病机制的治疗

1. 免疫抑制治疗

（1）抗淋巴/胸腺细胞球蛋白（ALG/ATG）：主要用于 SAA。马 ALG 10～15mg/(kg·d) 连用 5 天，兔 ATG 3～5mg/(kg·d) 连用 5 天；用药前需做过敏试验；用药过程中用糖皮质激素防治过敏反应；静脉滴注 ATG 不宜过快，每日剂量应维持点滴 12～16 小时；可与环孢素（CsA）组成强化免疫抑制方案。

（2）环孢素：适用于全部 AA。3～5mg/(kg·d) 左右，疗程一般长于 1 年。使用时应个体

笔记

化，应参照患者造血功能和T细胞免疫恢复情况、药物不良反应（如肝、肾功能损害、牙龈增生及消化道反应）、血药浓度等调整用药剂量和疗程。

（3）其他：有学者使用CD3单克隆抗体、麦考酚吗乙酯（MMF）、环磷酰胺、甲泼尼龙等治疗SAA。

2. 促造血治疗

（1）雄激素：适用于全部AA。常用四种：司坦唑醇（康力龙）2mg，每日三次；十一酸睾酮（安雄）40～80mg，每日三次；达那唑0.2g，每日三次；丙酸睾酮100mg/d肌注。疗程及剂量应视药物的作用效果和不良反应（如男性化、肝功能损害等）调整。

（2）造血生长因子：适用于全部AA，特别是SAA。常用粒-单系集落刺激因子（GM-CSF）或粒系集落刺激因子（G-CSF），剂量为5μg/（kg·d）；红细胞生成素（EPO），常用50～100U/（kg·d）。一般在免疫抑制治疗SAA后使用，剂量可酌减，维持3个月以上为宜。

3. 造血干细胞移植 对40岁以下、无感染及其他并发症、有合适供体的SAA患者，可考虑造血干细胞移植。

【AA的疗效标准】

1. 基本治愈 贫血和出血症状消失，血红蛋白男性达120g/L、女性达110g/L，白细胞达4×10^9/L，血小板达100×10^9/L，随访1年以上未复发。

2. 缓解 贫血和出血症状消失，血红蛋白男性达120g/L、女性达100g/L，白细胞达3.5×10^9/L左右，血小板也有一定程度增加，随访3个月病情稳定或继续进步。

3. 明显进步 贫血和出血症状明显好转，不输血，血红蛋白较治疗前1个月内常见值增长30g/L以上，并能维持3个月。判定以上三项疗效标准者，均应3个月内不输血。

4. 无效 经充分治疗后，症状、血常规未达明显进步。

【预防】

加强劳动和生活环境保护，避免暴露于各类射线，不过量接触有毒化学物质（如苯类化合物等），尽量少用、不用可能损伤骨髓的药物。

【预后】

如治疗得当，NSAA患者多数可缓解甚至治愈，仅少数进展为SAA Ⅱ型。SAA发病急、病情重、以往病死率极高（>90%）；近10年来，随着治疗方法的改进，SAA的预后明显改善，但仍约1/3的患者死于感染和出血。

（邵宗鸿）

笔记

第六章 溶血性贫血

第一节 概 述

【定义】

溶血(hemolysis)是红细胞遭到破坏,寿命缩短的过程。骨髓具有正常造血6~8倍的代偿能力,当溶血超过骨髓的代偿能力,引起的贫血即为溶血性贫血(hemolytic anemia,HA);当溶血发生而骨髓能够代偿时,可无贫血,称为溶血状态(hemolytic state)。

【HA的临床分类】

溶血性贫血有多种临床分类方法,按发病和病情可分为急性溶血和慢性溶血(详见临床表现);按溶血的部位可分为血管内溶血和血管外溶血(详见发病机制);按病因可分为红细胞自身异常和红细胞外部异常所致的HA,如下所述。

(一) 红细胞自身异常所致的HA

1. 红细胞膜异常

(1) 遗传性红细胞膜缺陷:如遗传性球形细胞增多症、遗传性椭圆形细胞增多症、遗传性棘形细胞增多症、遗传性口形细胞增多症等。

(2) 获得性血细胞膜糖化肌醇磷脂(GPI)锚连膜蛋白异常:如阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)。

2. 遗传性红细胞酶缺乏

(1) 磷酸戊糖途径酶缺陷:如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症等。

(2) 无氧糖酵解途径酶缺陷:如丙酮酸激酶缺乏症等。

此外,核苷代谢酶系、氧化还原酶系等缺陷也可导致HA。

3. 遗传性珠蛋白生成障碍

(1) 珠蛋白肽链结构异常:不稳定血红蛋白病,血红蛋白病S、D、E等。

(2) 珠蛋白肽链数量异常:地中海贫血。

4. 血红素异常

(1) 先天性红细胞卟啉代谢异常:如红细胞生成性血卟啉病,根据生成的卟啉种类,又分为原卟啉型、尿卟啉型和粪卟啉型。

(2) 铅中毒:影响血红素合成可发生HA。

(二) 红细胞外部异常所致的HA

1. 免疫性HA

(1) 自身免疫性HA:温抗体型或冷抗体型(冷凝集素型、D-L抗体型)HA;原发性或继发性(如SLE、病毒或药物等)HA。

(2) 同种免疫性HA:如血型不符的输血反应、新生儿HA等。

2. 血管性HA

(1) 微血管病性HA:如血栓性血小板减少性紫癜/溶血尿毒症综合征(TTP/HUS)、弥散性血管内凝血(DIC)、败血症等。

(2) 瓣膜病:如钙化性主动脉瓣狭窄及人工心瓣膜、血管炎等。

(3) 血管壁受到反复挤压:如行军性血红蛋白尿。

笔记

3. 生物因素 蛇毒、疟疾、黑热病等。

4. 理化因素 大面积烧伤、血浆中渗透压改变和化学因素如苯肼、亚硝酸盐类等中毒,因引起获得性高铁血红蛋白血症而溶血。

【发病机制】

不同病因导致的HA其红细胞破坏的机制不同(详见各论)。但红细胞被破坏的部位或为血管内或为血管外,并产生相应的临床表现及实验室改变。

(一)红细胞破坏增加

1. 血管内溶血 指红细胞在血液循环中被破坏,释放游离血红蛋白形成血红蛋白血症。游离的血红蛋白能与血液中的结合珠蛋白结合。结合体分子量大,不能通过肾小球排出,需经肝细胞摄取并在肝内进行胆红素代谢(同血管外)。未被结合的游离血红蛋白从肾小球滤出,形成血红蛋白尿排出体外;其中部分血红蛋白被近曲小管上皮细胞重吸收并分解为卟啉、珠蛋白及铁。反复血管内溶血时,铁以铁蛋白或含铁血黄素的形式沉积在上皮细胞内并可随尿排出,形成含铁血黄素尿。

2. 血管外溶血 指红细胞被脾脏等单核-巨噬细胞系统吞噬消化,释出的血红蛋白分解为珠蛋白和血红素。后者被分解为铁和卟啉,卟啉进一步分解为游离胆红素。游离胆红素入血后经肝细胞摄取,与葡萄糖醛酸结合形成结合胆红素随胆汁排入肠道,经肠道细菌作用还原为粪胆原并随粪便排出。少量粪胆原又被肠道重吸收入血并通过肝细胞重新随胆汁排泄到肠道中,即"粪胆原的肠肝循环";其中小部分粪胆原通过肾脏随尿排出,称为尿胆原。当溶血程度超过肝脏处理胆红素的能力时,会发生溶血性黄疸。慢性血管外溶血由于长期高胆红素血症导致肝功能损害,可并发肝细胞性黄疸。

无效性红细胞生成(ineffective erythropoiesis)或原位溶血,指骨髓内的幼红细胞在释入血液循环之前已在骨髓内破坏,可伴有黄疸,其本质是一种血管外溶血。常见于巨幼细胞贫血等。

(二)红系代偿性增生

溶血后可引起骨髓红系代偿性增生,此时外周血网织红细胞比例增加,可达0.05~0.20。血涂片检查可见有核红细胞,严重溶血时尚可见到幼稚粒细胞。骨髓涂片检查显示骨髓增生活跃,红系比例增高,以中幼和晚幼红细胞为主,粒红比例可倒置。部分红细胞内含有核碎片,如Howell-Jolly小体和Cabot环。

【临床表现】

急性HA多为血管内溶血,起病急骤,临床表现为严重的腰背及四肢酸痛,伴头痛、呕吐、寒战,随后出现高热、面色苍白和血红蛋白尿、黄疸。严重者出现周围循环衰竭和急性肾衰竭。慢性HA多为血管外溶血,临床表现有贫血、黄疸、脾大。长期高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害。慢性溶血病程中,感染等诱因可使溶血加重,发生溶血危象及再障危象。慢性重度溶血性贫血时,长骨的部分黄髓可变成红髓,骨髓腔扩大,骨皮质变薄,骨骼变形。髓外造血可致肝、脾大。

【实验室检查】

除血常规等贫血的一般实验室检查外,HA的实验室检查可根据上述发病机制分为三个方面:①红细胞破坏增加的检查;②红系代偿性增生的检查;③针对红细胞自身缺陷和外部异常的检查。前两者属于HA的筛查试验(表6-6-1),用于确定是否存在溶血及溶血部位。后者为HA的特殊检查,用于确立病因和鉴别诊断,将在各论中讨论。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断 根据HA的临床表现,实验室检查有贫血、红细胞破坏增多、骨髓红系代偿性增生的证据,可确定HA的诊断及溶血部位。通过详细询问病史及HA的特殊检查可确定HA的病因和类型。

笔记

表 6-6-1　溶血性贫血的筛查试验

红细胞破坏增加的检查		红系代偿性增生的检查	
血清结合珠蛋白*	降低	网织红细胞计数	升高
血浆游离血红蛋白*	升高	外周血涂片	可见有核红细胞
尿血红蛋白*	阳性	骨髓检查	红系增生旺盛 粒红比例降低或倒置
尿含铁血黄素*	阳性		
胆红素代谢	游离胆红素升高 胆原升高 尿胆红素阴性		
外周血涂片	破碎和畸形红细胞升高		
红细胞寿命测定(^{51}Cr 标记)	缩短(临床较少应用)		

*为血管内溶血的实验室检查

2. 鉴别诊断　以下几类临床表现易与 HA 混淆:①贫血伴网织红细胞增多:如失血性、缺铁性或巨幼细胞贫血的恢复早期;②非胆红素尿性黄疸:如家族性非溶血性黄疸(Gilbert 综合征等);③幼粒幼红细胞性贫血伴轻度网织红细胞增多:如骨髓转移瘤等。以上情况虽类似 HA,但本质不是溶血,缺乏实验室诊断溶血的三方面的证据,故容易鉴别。

【治疗】

(一) 病因治疗

针对 HA 发病机制的治疗。如药物诱发的溶血性贫血,应立即停药并避免再次用药;自身免疫性溶血性贫血采用糖皮质激素或脾切除术治疗等。

(二) 对症治疗

针对贫血及 HA 引起的并发症等的治疗。如输注红细胞,纠正急性肾衰竭、休克、电解质紊乱,抗血栓形成,补充造血原料等。

第二节　遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis,HS)是一种遗传性红细胞膜缺陷导致的溶血性贫血。

【病因和发病机制】

本病多数为常染色体显性遗传,少数为常染色体隐性遗传,无家族史的散发病例可能为当代基因突变所致。

病理基础为红细胞膜骨架蛋白基因异常,致膜骨架蛋白缺陷,细胞膜脂质丢失,细胞表面积减少,细胞球形变;红细胞膜骨架蛋白缺陷还可引起若干继发性代谢变化。以上原因导致红细胞变形性和柔韧性降低,当通过脾脏时容易被破坏,出现血管外溶血性贫血。

【临床表现】

任何年龄均可发病。反复发生的溶血性贫血,间歇性黄疸和不同程度的脾大为常见临床表现。半数有阳性家族史,由于遗传方式和蛋白质异常程度不同,病情异质性很大。

常见的并发症有胆囊结石(50%)。少见的并发症有下肢复发性溃疡、慢性红斑性皮炎、痛风、髓外造血性肿块。严重者常因感染诱发各种危象,如溶血危象、再障危象、巨幼细胞贫血危象。

【诊断】

有 HS 的临床表现和血管外溶血为主的实验室依据(见本章第一节),外周血小球形红细胞

笔记

增多(大于10%),红细胞渗透脆性增加,结合阳性家族史,本病诊断成立。若家族史阴性,需排除自身免疫性溶血性贫血等原因造成的继发性球形红细胞增多;部分不典型患者诊断需要借助更多实验,如红细胞膜蛋白组分分析、基因分析。

【治疗】

脾切除对本病有显著疗效。术后90%的患者贫血及黄疸可改善,但球形细胞依然存在。年龄在10岁以上,贫血症状影响生活质量,无手术禁忌证,可考虑脾切除。贫血严重时输注红细胞,注意补充叶酸以防叶酸缺乏而加重贫血或诱发危象。本病预后良好,少数死于溶血危象或脾切除后并发症。

第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症(erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)是指参与红细胞磷酸戊糖旁路代谢的G6PD活性降低和(或)酶性质改变导致的以溶血为主要表现的一种遗传性疾病。是已发现的二十余种遗传性红细胞酶病中最常见的一种。本病是一种全球性疾病,以东半球热带和亚热带多见。我国以广西某些地区(15.7%)、海南岛黎族(13.7%)和云南省傣族多见,淮河以北较少见。

【发病机制】

G6PD突变基因位于X染色体(Xq28),呈X连锁不完全显性遗传,男多于女。G6PD缺乏的红细胞内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)和还原型谷胱甘肽(GSH)减少,故接触氧化剂后,可造成细胞膜巯基的直接氧化损伤,并生成高铁血红素和变性珠蛋白即海因小体(Heinz body)。上述改变可使红细胞易于被脾脏巨噬细胞吞噬发生血管外溶血,也可发生血管内溶血。

【临床表现】

共同的主要表现为溶血,但轻重不一。根据诱发溶血的原因分为5种临床类型,分别为药物性溶血、蚕豆病、新生儿高胆红素血症、先天性非球形细胞性溶血性贫血及其他诱因(感染、糖尿病酸中毒等)所致溶血,以前两者多见。

(一)药物性溶血

典型表现为服药后2~3天急性血管内溶血发作,程度与酶缺陷程度及药物剂量有关。停药后7~10天溶血逐渐停止。由于骨髓代偿增生,大量新生红细胞具有较强的G6PD酶活性,故常为自限性,20天后即使继续用药,溶血也有缓解趋势。

常见的药物包括:抗疟药(伯氨喹、奎宁等),解热镇痛药(阿司匹林、对氨基水杨酸等),硝基呋喃类(呋喃妥因、呋喃唑酮),磺胺类,酮类(噻唑酮),砜类(硫砜、噻唑砜),其他(维生素K、樟脑、丙磺舒、萘、苯胺、奎尼丁等)。

(二)蚕豆病(favism)

多见于10岁以下儿童,男性多于女性。40%的患者有家族史。发病集中于每年蚕豆成熟季节(3月~5月)。起病急,一般食新鲜蚕豆或其制品后2小时至几天(一般1~2天,最长15天)突然发生急性血管内溶血。溶血程度与食蚕豆的量无关。为自限性过程,溶血持续1周左右停止。

【实验室检查】

分为G6PD活性筛选试验和定量测定两类。

1. G6PD活性筛选试验 国内常用者为高铁血红蛋白还原试验、荧光斑点试验、硝基四氮唑蓝纸片法。可半定量判定G6PD活性,分为正常、中度及严重异常。高铁血红蛋白还原试验敏感性最强,荧光斑点试验特异性最高。

笔记

2. 红细胞 G6PD 活性测定　最可靠，是主要的诊断依据。方法有多种，但对本病各种测定结果均应低于正常平均值的40%。溶血高峰期及恢复期酶的活性可正常或接近正常，通常在急性溶血后2~3个月后复查能较为准确反映患者的G6PD活性。

3. 红细胞海因小体(Heinz body)生成试验　G6PD缺乏的红细胞内可见海因小体，计数>5%有诊断意义。但该试验缺乏特异性，也可见于其他原因引起的溶血。

【诊断】

G6PD缺乏症的诊断主要依靠实验室证据。对于有阳性家族史，病史中有急性溶血特征，有食蚕豆或服药等诱因者，应考虑本病并进行相关检查。如筛选试验中有两项中度异常或一项严重异常，或定量测定异常即可确立诊断。

【治疗】

对急性溶血者，应去除诱因，注意纠正水、电解质、酸碱失衡和肾功能不全等。输红细胞(避免亲属血)及使用糖皮质激素可改善病情。慢性患者可使用叶酸。切脾一般无效。患本病的新生儿发生溶血伴核黄疸，可应用换血、光疗或苯巴比妥注射。

第四节　血红蛋白病

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是一组遗传性溶血性贫血。分为珠蛋白肽链合成数量异常(地中海贫血)和异常血红蛋白病两大类。血红蛋白由血红素和珠蛋白组成。珠蛋白有两种肽链，包括α链和非α链(β、γ及δ链)。每一条肽链和一个血红素连接，构成一个血红蛋白单体。人类血红蛋白由2对(4条)血红蛋白单体聚合而成。正常人出生后有三种血红蛋白：①血红蛋白A(HbA，$\alpha_2\beta_2$，占95%以上)；②血红蛋白A_2(HbA_2，$\alpha_2\delta_2$，占2%~3%)；③胎儿血红蛋白(HbF，$\alpha_2\gamma_2$，约占1%)。

一、珠蛋白肽链合成数量异常(地中海贫血)

地中海贫血(thalassemia)亦译为海洋性贫血，是因某个或多个珠蛋白基因异常引起一种或一种以上珠蛋白链合成减少或缺乏，导致珠蛋白链比例失衡所引起的HA，以溶血、无效红细胞生成及不同程度的小细胞低色素性贫血为特征。主要有α和β地中海贫血两类，分别累及α和β珠蛋白基因。还有少见类型是由其他珠蛋白基因异常所致。本病呈世界性分布，多见于东南亚、地中海区域，我国西南、华南一带为高发地区。

(一) α地中海贫血

α珠蛋白基因缺失或缺陷导致α珠蛋白链合成受抑制，称为α地中海贫血。正常人自父母双方各继承2个α珠蛋白基因(αα/αα)。患者临床表现的严重程度取决于遗传有缺陷α基因的数目。α链合成减少使含有此链的三种血红蛋白(HbA，HbA_2，HbF)合成减少。在胎儿及新生儿导致γ链过剩，聚合形成Hb Bart(γ_4)；在成人导致β链过剩，形成血红蛋白H(HbH，β_4)。此类血红蛋白氧亲和力高，不能为组织充分供氧，造成组织缺氧。HbH不稳定，易发生沉淀，形成包涵体(靶形红细胞)，造成红细胞僵硬和膜损伤，导致红细胞在脾内被破坏，引起溶血。根据α基因缺失的数目和临床表现分为以下几类：

1. 静止型(1个α基因异常)、标准型(2个α基因异常)α地中海贫血　静止型为携带者，α/β链合成比为0.9，接近正常1.0，无临床症状。标准型患者，α/β链合成比约0.6，无明显临床表现，红细胞呈小细胞低色素性。经煌焦油蓝温育后，少数红细胞内有HbH包涵体。血红蛋白电泳无异常发现。

2. HbH病(3个α基因异常)　α/β链合成比0.3~0.6，贫血轻到中度，伴肝脾大和黄疸，少数贫血可达重度。感染或服用氧化剂药物后，贫血加重。红细胞低色素性明显，靶形细胞可

笔记

见，红细胞渗透脆性降低。可见大量HbH包涵体，血红蛋白电泳分析HbH占5%～40%。

3. Hb Bart胎儿水肿综合征（4个α基因异常） 是α海洋性贫血中最严重的类型。α链绝对缺乏，γ链自相聚合成Hb Bart（γ_4），其氧亲和力高，致使组织严重缺氧。临床上表现为Hb Bart胎儿水肿综合征，胎儿苍白，全身水肿伴腹水，肝、脾显著肿大，多在妊娠30～40周宫内死亡或产后数小时死亡。血红蛋白电泳见Hb Bart占80%～100%。

（二）β地中海贫血

β珠蛋白基因缺陷导致β珠蛋白链合成受抑，称为β地中海贫血。正常人自父母双方各继承一个β珠蛋白基因，若继承了异常的β基因，则β链合成减少或缺乏，α链相对增多，未结合的α链自聚成不稳定的α聚合体，在幼红细胞及成熟红细胞内沉淀，形成包涵体，导致无效造血（骨髓内破坏）及溶血。γ和δ链代偿合成，致HbA_2（$\alpha_2\delta_2$）和HbF（$\alpha_2\gamma_2$）增多。HbF的氧亲和力高，加重组织缺氧。

1. 轻型 临床可无症状或轻度贫血，偶有轻度脾大。血红蛋白电泳HbA_2大于3.5%（4%～8%），HbF正常或轻度增加（小于5%）。

2. 中间型 贫血中度，脾大。少数有轻度骨骼改变，性发育延迟。可见靶形细胞，红细胞呈小细胞低色素性。HbF可达10%。

3. 重型（Cooley贫血） 父母均有地中海贫血。患儿出生后半年逐渐苍白，贫血进行性加重，有黄疸及肝、脾大。生长发育迟缓，骨质疏松，甚至发生病理性骨折；额部隆起，鼻梁凹陷，眼距增宽，呈特殊面容。血红蛋白低于60g/L，呈小细胞低色素性贫血。靶形细胞在10%～35%。骨髓红系造血显著增生，细胞外铁及内铁增多。血红蛋白电泳HbF高达30%～90%，HbA多低于40%甚至0%。红细胞渗透脆性明显减低。X线检查见颅骨板障增厚，皮质变薄，骨小梁条纹清晰，似短发直立状。

地中海贫血是遗传性疾病，根据家族史、临床表现和实验室检查结果，临床诊断不难。采用限制性内切酶酶谱法、聚合酶链反应（PCR）及寡核苷酸探针杂交法等进行基因分析，可进一步作出基因诊断。

二、异常血红蛋白病

异常血红蛋白病是一组遗传性珠蛋白链结构异常的血红蛋白病，珠蛋白肽链出现单个或双氨基酸替代、缺失、插入、链延伸、链融合等肽链结构改变导致血红蛋白功能和理化性质的变化或异常，表现为珠蛋白链多聚体形成（镰状细胞贫血）、氧亲和力变化、形成不稳定血红蛋白或高铁血红蛋白等，以溶血、发绀、血管阻塞为主要临床表现，绝大多数为常染色体显性遗传病。

（一）镰状细胞贫血

又称血红蛋白S（HbS）病，主要见于黑人。因β珠蛋白链第6位谷氨酸被缬氨酸替代所致。HbS在缺氧情况下形成溶解度很低的螺旋形多聚体，使红细胞扭曲成镰状细胞（镰变）。这类细胞机械脆性增高，变形性差，易发生血管外和血管内溶血。僵硬的红细胞在微循环中淤滞，也可造成血管阻塞。临床表现为黄疸、贫血及肝、脾大。病情可急剧加重或出现危象，血管阻塞危象最为常见，可造成肢体或脏器的疼痛或功能障碍甚至坏死，其他急性事件包括再障危象、巨幼细胞危象和脾扣留危象等，可出现病情急剧恶化，甚至危及生命。杂合子一般不发生镰变和贫血。红细胞镰变试验时可见大量镰状红细胞、血红蛋白电泳发现HbS将有助于诊断。本病治疗主要是对症治疗，包括各种急性事件、危象的预防和处理，抗感染、补液和输血等，羟基脲能够诱导HbF合成，HbF有抗镰变作用，可以在一定程度上缓解病情和疼痛。

（二）不稳定血红蛋白病

本病是由于珠蛋白链氨基酸替换或缺失导致血红蛋白空间构象改变，形成不稳定血红蛋白，约有120余种。不稳定的珠蛋白链在细胞内发生沉淀，形成海因小体，使红细胞变形性降低

笔记

和膜通透性增加，易于在脾脏内被破坏。轻者无贫血，发热或氧化性药物可诱发溶血。患者海因小体生成试验阳性，异丙醇试验及热变性试验阳性。本病一般不需特殊治疗，控制感染和避免服用磺胺类及其他氧化药物。

（三）血红蛋白M(HbM)病

HbM是由于珠蛋白链氨基酸替代，使血红素的铁易于氧化为高铁(Fe^{3+})状态，至今共发现7种变异类型。本病的发病率很低，仅发现杂合子。患者可有发绀，溶血多不明显。实验室检查可见高铁血红蛋白增高，但一般不超过30%，有异常血红蛋白吸收光谱。本病不需治疗。

（四）氧亲和力增高的血红蛋白病

本病是由于珠蛋白肽链发生氨基酸替代，改变了血红蛋白的立体空间构象，造成其氧亲和力增高，氧解离曲线左移，引起动脉血氧饱和度下降和组织缺氧，可出现代偿性红细胞增多症，测定氧解离曲线有助于与真性红细胞增多症相区别，如出现明显的血液高黏滞征象应予对症治疗。

（五）其他

HbE病是由于珠蛋白β链第26位谷氨酸被赖氨酸替代，为我国最常见的异常血红蛋白病，广东及云南省多见。纯合子仅有轻度溶血性贫血，呈小细胞低色素性，靶形细胞可达25%～75%。

第五节　自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia，AIHA)系因免疫调节功能发生异常，产生抗自身红细胞抗体致使红细胞破坏的一种HA。根据有无病因分为原发性和继发性AIHA；根据致病抗体最佳活性温度分为温抗体型和冷抗体型AIHA。

一、温抗体型AIHA

【病因发病机制】

约占AIHA的80%～90%，抗体主要为IgG，其次为C3，少数为IgA和IgM，37℃最活跃，为不完全抗体，吸附于红细胞表面。致敏的红细胞主要在单核-巨噬细胞系统内被破坏，发生血管外溶血。最常见为IgG和C3抗体同时存在，引起的溶血最重；其次为IgG或C3抗体单独存在，引起的溶血最轻。

约50%的温抗体型AIHA原因不明，常见的继发性病因有：①感染，特别是病毒感染；②自身免疫性疾病，如SLE等；③恶性淋巴增殖性疾病，如淋巴瘤等；④药物，如青霉素、头孢菌素等。

【临床表现】

多为慢性血管外溶血，起病缓慢，成年女性多见，以贫血、黄疸和脾大为特征，1/3的患者有贫血及黄疸，半数以上有轻、中度脾大，1/3有肝大。长期高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害。可并发血栓栓塞性疾病，以抗磷脂抗体阳性者多见。感染等诱因可使溶血加重，发生溶血危象及再障危象。10%～20%的患者可合并免疫性血小板减少，称为Evans综合征。

继发性患者有原发病的表现。

【实验室检查】

1. 血象及骨髓象　贫血轻重不一，多呈正细胞正色素性；网织红细胞比例增高，溶血危象时可高达0.50；白细胞及血小板多正常，急性溶血阶段白细胞可增多。外周血涂片可见数量不等的球形红细胞及幼红细胞；骨髓呈代偿性增生，以幼红细胞增生为主，可达80%。再障危象时全血细胞减少，网织红细胞减低，甚至缺如；骨髓增生减低。

2. 抗人球蛋白试验(Coombs试验)　直接抗人球蛋白试验(DAT)阳性是本病最具诊断意

笔记

义的实验室检查，主要为抗 IgG 及抗补体 C3 型。间接抗人球蛋白试验(IAT)可为阳性或阴性。

3. 溶血相关的其他实验室检查 见本章第一节。

【诊断】

有溶血性贫血的临床表现和实验室证据，DAT 阳性，冷凝集素效价在正常范围，近 4 个月内无输血和特殊药物应用史，可诊断本病。少数 Coombs 试验阴性者需与其他溶血性贫血(特别是遗传性球形细胞增多症)鉴别。另外，依据能否查到病因诊断为继发性或原发性 AIHA。

【治疗】

(一) 病因治疗

积极寻找病因，治疗原发病。

(二) 控制溶血发作

1. 糖皮质激素 首选治疗，有效率 80% 以上。常用泼尼松 1 ~ 1.5mg/(kg · d)口服，急性溶血者可用甲泼尼龙静脉滴注。贫血纠正后，治疗剂量维持 1 个月后缓慢减量(5 ~ 10mg/w)，小剂量泼尼松(5 ~ 10mg/d)持续至少 3 ~ 6 个月。足量糖皮质激素治疗 3 周无反应则视为激素治疗无效。

2. 脾切除 二线治疗，有效率约 60%。指征：①糖皮质激素无效；②泼尼松维持量大于 10mg/d；③有激素应用禁忌证或不能耐受。术后复发病例再用糖皮质激素治疗，仍可有效。

3. 其他免疫抑制剂 指征：①糖皮质激素和脾切除都不缓解者；②有脾切除禁忌证；③泼尼松维持量大于 10mg/d。常用环磷酰胺、硫唑嘌呤或霉酚酸酯(MMF)等，可与激素同用，总疗程需半年左右。利妥昔单抗(rituximab)作用机制复杂，用法 375mg/(m^2 · w)，连续 4 周，有效率 40% ~ 100% 不等。

4. 其他 大剂量免疫球蛋白静脉注射或血浆置换术可有一定疗效，但作用不持久。

(三) 输血

贫血较重者应输洗涤红细胞，且速度应缓慢。

二、冷抗体型 AIHA

相对少见，约占 AIHA 的 10% ~ 20%。

1. 冷凝集素综合征(cold agglutinin syndrome，CAS) 常继发于支原体肺炎、传染性单核细胞增多症及血液系统恶性肿瘤。抗体多为冷凝集素性 IgM，是完全抗体，在 28 ~ 31℃ 即可与红细胞反应，0 ~ 5℃ 表现为最大的反应活性。遇冷时 IgM 可直接在血液循环中使红细胞发生凝集反应并激活补体，发生血管内溶血。临床表现为末梢部位发绀，受暖后消失，伴贫血、血红蛋白尿等。冷凝集素实验阳性。DAT 阳性者多为 C3 型。

2. 阵发性冷性血红蛋白尿(paroxysmal cold hemoglobinuria，PCH) 多继发于病毒或梅毒感染。抗体是 IgG 型双相溶血素，又称 D-L 抗体(即 Donath-Landsteiner antibody)，20℃ 以下时其吸附于红细胞上并固定补体，当复温至 37℃ 时补体被迅速激活导致血管内溶血。临床表现为遇冷后出现血红蛋白尿，伴发热、腰背痛、恶心、呕吐等；反复发作者可有脾大、黄疸、含铁血黄素尿等。冷热溶血试验(D-L 试验)阳性是诊断本病的重要实验室依据，发作时 DAT C3 可呈强阳性，但 IgG 阴性。

治疗：保暖是冷抗体型 AIHA 最重要的治疗措施，输血时血制品应预热至 37℃。激素疗效不佳，切脾无效；免疫抑制治疗是主要的治疗选择，如 CTX、苯丁酸氮芥；研究显示利妥昔单抗有效率约为 50%。

第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿

笔记

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH)是一种后天获得性造

血干细胞基因突变所致的红细胞膜缺陷性溶血病，是良性克隆性疾病。临床主要表现为与睡眠有关、间歇发作的慢性血管内溶血和血红蛋白尿，可伴有全血细胞减少和反复静脉血栓形成。发病高峰年龄在20～40岁之间，国内男性多于女性。

【病因和发病机制】

由于造血干细胞基因突变，使血细胞膜上糖化磷脂酰肌醇（glycosyl phosphatidyl inosital，GPI）锚合成障碍，从而造成GPI锚连蛋白（包括具有抑制补体激活功能的GPI锚连膜蛋白）缺失，导致红细胞易被补体破坏，发生血管内溶血。CD55和CD59是最重要的GPI锚连膜蛋白，CD55在补体激活的C3、C5转化酶水平起抑制作用，CD59可阻止液相的补体C9转变成膜攻击复合物。由于基因突变发生于造血干细胞水平，故PNH患者的红细胞、粒细胞、单核及淋巴细胞上GPI锚连膜蛋白均可部分或全部丢失。患者体内对补体敏感的PNH细胞与正常血细胞并存，前者的数量与血红蛋白尿发作的频度和血细胞减少的程度有关。

【临床表现】

（一）血红蛋白尿

血红蛋白尿为首发症状者占1/4，重者尿液外观呈酱油或红葡萄酒样，伴乏力、胸骨后及腰腹疼痛、发热等；轻者仅为尿隐血试验阳性。因为补体作用最适宜的pH是6.8～7.0，而睡眠时酸性代谢产物积聚，pH值下降，所以血红蛋白尿常与睡眠有关，早晨较重，下午较轻。此外，感染、月经、输血、手术、情绪波动、饮酒、疲劳或服用铁剂、维生素C、阿司匹林、氯化铵等都可诱发血红蛋白尿。

（二）血细胞减少的表现

可有不同程度的贫血。贫血原因除血管内溶血外，少部分患者可转为再障-PNH综合征，因骨髓衰竭导致贫血；若溶血频繁发作，尿铁丢失过多，可出现小细胞低色素性贫血。中性粒细胞减少及功能缺陷可致各种感染。血小板减少可有出血倾向。

（三）血栓形成

患者有血栓形成倾向，常发生于肝静脉（Budd-Chiari综合征），其次为肠系膜、脑静脉和下肢深静脉等，并引起相应临床表现。我国患者血栓形成相对少见。

【实验室检查】

（一）血象

贫血常呈正细胞或大细胞性，也可出现小细胞低色素性贫血；网织红细胞增多，但不如其他HA明显；粒细胞通常减少；血小板多为中到重度减少。约半数患者全血细胞减少。血涂片可见有核红细胞和红细胞碎片。

（二）骨髓象

骨髓增生活跃或明显活跃，尤以红系明显，有时可呈增生低下骨髓象。长期尿铁丢失过多，铁染色示骨髓内、外铁减少。

（三）血管内溶血检查

见本章第一节。

（四）诊断性试验

针对PNH红细胞的补体敏感性及血细胞膜上GPI锚连膜蛋白缺乏的相关检查。

1. 特异性血清学试验　酸溶血试验（Ham试验）是本病经典的确诊试验，特异性较高，敏感性差。此外，还有蛇毒因子溶血试验、热溶血试验和蔗糖溶血试验等。

2. 流式细胞术检测CD55和CD59　PNH时，粒细胞、单核细胞、红细胞、淋巴细胞膜上的CD55和CD59表达下降。

3. 流式细胞术检测FLAER　FLAER（fluorescent aerolysin）是PNH检测的新方法，更敏感、更特异，特别是对检测微小PNH克隆敏感性较高，且不受输血和溶血的影响。

笔记

【诊断与鉴别诊断】

有 PNH 临床表现,有肯定的血管内溶血实验室根据;酸溶血、蛇毒因子溶血或尿含铁血黄素试验中有任两项实验室检查阳性,或流式细胞术发现粒细胞或红细胞的 CD55 或 CD59 表达下降 >10% 即可诊断。本病需与自身免疫性 HA(尤其是阵发性冷性血红蛋白尿或冷凝集素综合征)、骨髓增生异常综合征及 AA 等鉴别。

【治疗】

(一)支持对症治疗

1. **输血** 必要时输注红细胞,宜采用去白红细胞。

2. **雄激素** 可用十一酸睾酮、达那唑、司坦唑醇等刺激红细胞生成。

3. **铁剂** 如有缺铁证据,小剂量(常规量的 1/3 ~ 1/10)铁剂治疗,如有溶血应停用。

(二)控制溶血发作

1. **糖皮质激素** 对部分患者有效。可给予泼尼松 0.25 ~ 1mg/(kg · d),为避免长期应用的副作用,应酌情短周期应用。

2. **碳酸氢钠** 口服或静脉滴注 5% 碳酸氢钠,碱化血液、尿液。

3. **抗氧化药物** 对细胞膜有保护作用,如大剂量维生素 E,效果并不肯定。

4. **抗补体单克隆抗体** Eculizumab 是抗补体 C5 的单克隆抗体,阻止膜攻击复合物的形成。国外已用于治疗 PNH,并取得良好效果。

(三)血栓形成的防治

对于发生血栓者应给予抗凝治疗。对是否采取预防性抗凝治疗尚无定论。

(四)异基因造血干细胞移植

是目前唯一可能治愈本病的方法。但 PNH 并非恶性病,部分患者还有可能自愈,且移植有一定风险,故应权衡利弊,慎重选择。

【预后】

PNH 患者中位生存期 10 ~ 15 年。部分病程较长的患者病情逐渐减轻,出现不同程度的自发缓解。主要死亡原因是感染、血栓形成和出血。PNH 除可转变成 AA 外,少数患者转化为骨髓增生异常综合征或急性白血病,预后不良。

(李 薇)

笔记

第七章　白细胞减少和粒细胞缺乏症

白细胞减少(leukopenia)指外周血白细胞绝对计数持续低于 $4.0\times10^9/L$。中性粒细胞减少(neutropenia)指外周血中性粒细胞绝对计数,在成人低于 $2.0\times10^9/L$,在儿童≥10 岁低于 $1.8\times10^9/L$ 或<10 岁低于 $1.5\times10^9/L$;严重者低于 $0.5\times10^9/L$ 时,称为粒细胞缺乏症(agranulocytosis)。

【病因和发病机制】

从中性粒细胞发生的过程看,在骨髓中可为干细胞池(多能造血干细胞→粒系定向祖细胞)、分裂池(原始粒细胞→中幼粒细胞)、贮存池(晚幼粒细胞→成熟粒细胞)。成熟的中性粒细胞多贮存于骨髓,是血液中的 8～10 倍,可随时释放入血。中性粒细胞至血液后,约一半附于小血管壁,称为边缘池;另一半在血液循环中,称为循环池。结合中性粒细胞的细胞动力学,根据病因和发病机制可大致分为三类:中性粒细胞生成缺陷,破坏或消耗过多,分布异常(表 6-7-1)。

表 6-7-1　中性粒细胞减少的病因及发病机制

发病机制	病　因
生成缺陷	
1. 生成减少	(1) 电离辐射、化学毒物、细胞毒类药物可破坏、损伤或抑制造血干/祖细胞及早期分裂细胞;某些药物可引起剂量依赖性骨髓抑制或特异性免疫反应*
	(2) 影响造血干细胞的疾病,如再生障碍性贫血、周期性中性粒细胞减少症等
	(3) 骨髓造血组织被白血病、骨髓瘤及转移瘤细胞等浸润,可影响骨髓正常造血细胞增生
	(4) 异常免疫和感染,通过综合机制起作用
2. 成熟障碍	维生素 B_{12}、叶酸缺乏或代谢障碍,骨髓增生异常综合征等可引起造血细胞分化成熟障碍,粒细胞在骨髓原位或释放入血后不久被破坏,出现无效造血
破坏或消耗过多	
1. 免疫性因素	(1) 药物:与药物的种类有关,与剂量无关
	(2) 见于各种自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、Felty 综合征)及同种免疫性新生儿中性粒细胞减少。某些肝炎病例也由于自身免疫机制导致中性粒细胞减少
2. 非免疫性因素	病毒感染或败血症时,中性粒细胞在血液或炎症部位消耗增多;脾大导致脾功能亢进,中性粒细胞在脾内滞留、破坏增多
分布异常	(1) 假性粒细胞减少:中性粒细胞转移至边缘池导致循环池的粒细胞相对减少,但粒细胞总数并不减少。见于异体蛋白反应、内毒素血症等
	(2) 粒细胞滞留循环池其他部位,如血液透析开始后 2～15 分钟滞留于肺血管内;脾大,滞留于脾脏

注:* 可导致白细胞减少的常用药物包括:细胞毒类抗肿瘤药物(烷化剂、抗代谢药等),解热镇痛药(吲哚美辛、布洛芬等),抗生素(氯霉素、青霉素、磺胺类药物等),抗结核药(异烟肼、对氨基水杨酸、利福平、乙胺丁醇等),抗疟药(氯喹、伯氨喹等),抗甲状腺药(甲基/丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑等),降血糖药(甲苯磺丁脲、氯磺丙脲等),抗惊厥/癫痫药(苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等),降压药(卡托普利、甲基多巴等),免疫调节药(硫唑嘌呤、左旋咪唑、吗替麦考酚酯等),抗精神病药(氯丙嗪、三环类抗抑郁药等)等

笔记

【临床表现】

根据中性粒细胞减少的程度可分为轻度≥1.0×10^9/L、中度(0.5～1.0)×10^9/L和重度<0.5×10^9/L。轻度减少的患者临床上不出现特殊症状,多表现为原发病症状。中度和重度减少者易发生感染和出现疲乏、无力、头晕、食欲减退等非特异性症状。常见的感染部位是呼吸道、消化道及泌尿生殖道,可出现高热、黏膜坏死性溃疡及严重的败血症、脓毒血症或感染性休克。粒细胞严重缺乏时,感染部位不能形成有效的炎症反应,常无脓液,X线检查可无炎症浸润阴影,脓肿穿刺可无脓液。

【实验室检查】

(一) 常规检查

血常规检查发现白细胞减少,中性粒细胞减少,淋巴细胞百分比增加。骨髓涂片因粒细胞减少原因不同,骨髓象各异。

(二) 特殊检查

中性粒细胞特异性抗体测定:包括白细胞聚集反应、免疫荧光粒细胞抗体测定法,用以判断是否存在抗粒细胞自身抗体。肾上腺素试验:肾上腺素促使边缘池中性粒细胞进入循环池,从而鉴别假性粒细胞减少。

【诊断和鉴别诊断】

根据血常规检查的结果即可作出白细胞减少、中性粒细胞减少或粒细胞缺乏症的诊断。为排除检查方法上的误差,必要时要反复检查。

中性粒细胞减少可以作为很多疾病的征象出现。注意从以下几方面鉴别。

(一) 病史

有药物、毒物或放射线的接触史或放化疗史者应考虑相关疾病诊断。有感染史,随访血常规检查数周后白细胞恢复正常,骨髓检查无特殊发现者要考虑感染引起的反应性白细胞减少。有自身免疫性疾病者可考虑是其在血液系统的表现。

(二) 家族史

检查家族成员中有无相似患者。如有家族史怀疑周期性中性粒细胞减少,应定期检查血象,以明确中性粒细胞减少的发生速度、持续时间和周期性。

(三) 查体

伴脾大,骨髓粒系增生者有脾功能亢进的可能。淋巴结、肝、脾肿大,胸骨压痛者要注意外周血象和骨髓象有无白血病、转移瘤等细胞浸润。

(四) 实验室检查

如伴有红细胞和血小板减少,应考虑各种全血细胞减少疾病的可能。肾上腺素试验阳性者提示有粒细胞分布异常的假性粒细胞减少的可能。如存在中性粒细胞特异性抗体,应考虑自身免疫性疾病等。

【治疗】

(一) 病因治疗

对可疑的药物或其他致病因素,应立即停止接触。继发性减少者应积极治疗原发病,病情缓解或控制后,粒细胞可恢复正常。

(二) 感染防治

轻度减少者一般不需特殊的预防措施。中度减少者感染率增加,应注意预防,减少公共场所出入,保持卫生,去除慢性感染灶。粒细胞缺乏者极易发生严重感染,应采取无菌隔离措施。感染者应行病原学检查,以明确感染类型和部位。在致病菌尚未明确之前,可经验性地应用覆盖革兰阴性菌和革兰阳性菌的广谱抗生素治疗,之后再根据病原学检查和药敏试验结果调整用药。若3～5天无效,可加用抗真菌药物治疗。病毒感染可加用抗病毒药物。静脉用免疫球蛋

笔记

白有助于重症感染的治疗。

（三）促进粒细胞生成

可应用B族维生素（维生素B_4、B_6）、鲨肝醇、利血生等药物，疗效不确切。重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）和重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（rhGM-CSF）疗效明确，可缩短粒细胞缺乏的病程，促进中性粒细胞增生和释放，并增强其吞噬杀菌及趋化功能。常用剂量为2～10μg/（kg·d），常见的副作用有发热、肌肉骨骼酸痛、皮疹等。

（四）免疫抑制剂

自身免疫性粒细胞减少和免疫机制所致的粒细胞缺乏可用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗。

【预后】

预后与粒细胞减少的病因、程度、持续时间、进展情况、能否及时去除以及控制感染、恢复中性粒细胞数量的治疗措施有关。轻、中度者，若不进展则预后较好。粒细胞缺乏症者病死率较高。

（李　薇）

笔记



第八章 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes,MDS)是一组起源于造血干细胞,以血细胞病态造血,高风险向急性髓系白血病(AML)转化为特征的难治性血细胞质、量异常的异质性疾病。任何年龄的男、女均可发病,约80%患者大于60岁。

【病因和发病机制】

原发性MDS的病因尚不明确,继发性MDS见于烷化剂、放射线、有机毒物等密切接触者。

MDS是起源于造血干细胞的克隆性疾病,异常克隆细胞在骨髓中分化、成熟障碍,出现病态造血,在骨髓原位或释放入血后不久被破坏,导致无效造血。部分MDS患者可发现有原癌基因突变(如N-*ras*基因突变)或染色体异常(如+8、-7),这些基因的异常可能也参与MDS的发生和发展。MDS终末细胞的功能,如中性粒细胞超氧阴离子水平、碱性磷酸酶也较正常低下。

【分型及临床表现】

FAB协作组主要根据MDS患者外周血、骨髓中的原始细胞比例、形态学改变及单核细胞数量,将MDS分为5型:难治性贫血(refractory anemia,RA)、环形铁粒幼细胞性难治性贫血(RA with ringed sideroblasts,RAS)、难治性贫血伴原始细胞增多(RA with excess blasts,RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多转变型(RAEB in transformation,RAEB-t)、慢性粒-单核细胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia,CMML)。MDS的分型见表6-8-1。

表6-8-1 MDS的FAB分型

FAB类型	外周血	骨髓
RA	原始细胞<1%	原始细胞<5%
RAS	原始细胞<1%	原始细胞<5%,环形铁幼粒细胞>有核红细胞15%
RAEB	原始细胞<5%	原始细胞5%~20%
RAEB-t	原始细胞≥5%	原始细胞>20%而<30%;或幼粒细胞出现Auer小体
CMML	原始细胞<5%,单核细胞绝对值>1×10^9/L	原始细胞5%~20%

WHO提出了新的MDS分型标准,认为骨髓原始细胞达20%即为急性白血病,将RAEB-t归为AML,并将CMML归为MDS/MPN(骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤)。WHO标准保留了FAB的RA、RAS/RARS、RAEB;增加了难治性血细胞减少伴单系病态造血(refractory cytopenia with uilineage dysplasia,RCUD);将RA或RARS中伴有2系或3系增生异常者单独列为难治性血细胞减少伴多系病态造血(refractory cytopenia with multilineage dysplasia,RCMD),将仅有5号染色体长臂缺失的RA独立为$5q^-$综合征;还新增加了MDS未能分类(u-MDS)。目前临床MDS分型中平行使用着FAB和WHO标准,见表6-8-2。

几乎所有的MDS患者都有贫血症状,如乏力、疲倦。约60%的MDS患者有中性粒细胞减少。由于同时存在中性粒细胞功能低下,使得MDS患者容易发生感染,约有20%的MDS患者死于感染。40%~60%的MDS患者有血小板减少,随着疾病进展可出现进行性血小板减少。

RA和RARS患者多以贫血为主,临床进展缓慢,中位生存期3~6年,白血病转化率约5%~15%。RAEB和RAEB-t多以全血细胞减少为主,贫血、出血及感染易见,可伴有脾大,病情进展快,中位生存时间分别为12个月和5个月,RAEB的白血病转化率高达40%以上。

笔记

表 6-8-2　MDS 2008 年 WHO 修订分型

分型	外周血	骨髓
难治性血细胞减少伴单系病态造血(RCUD) 难治性贫血(RA) 难治性中性粒细胞减少(RN) 难治性血小板减少(RT)	一系或两系血细胞减少[1] 原始细胞无或少见(<1%)[2]	一系病态造血:病态造血的细胞占该系细胞 10% 或以上 原始细胞<5% 环状铁粒幼细胞<15%
难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RARS)	贫血 无原始细胞	环状铁粒幼细胞≥15% 仅红系病态造血 原始细胞<5%
难治性血细胞减少伴多系病态造血(RCMD)	血细胞减少 原始细胞无或少见(<1%)[2] 无 Auer 小体 单核细胞<1×10^9/L	≥两系病态造血的细胞≥10% 原始细胞<5% 无 Auer 小体 ±环状铁粒幼细胞≥15%
难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1)	血细胞减少 原始细胞<5%[2] 无 Auer 小体 单核细胞<1×10^9/L	一系或多系病态造血 原始细胞 5% ~9%[2] 无 Auer 小体
难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2)	血细胞减少 原始细胞 5% ~19% 有或无 Auer 小体[3] 单核细胞<1×10^9/L	一系或多系病态造血 原始细胞 10% ~19% 有或无 Auer 小体[3]
MDS-未分类(MDS-U)	血细胞减少 原始细胞≤1%[2]	一系或多系病态细胞<10% 同时伴细胞遗传学异常 原始细胞<5%
MDS 伴单纯 $5q^-$	贫血 血小板正常或升高 原始细胞无或少见(<1%)	分叶减少的巨核细胞正常或增多 原始细胞<5% 细胞遗传学异常仅见 $5q^-$ 无 Auer 小体

注:[1] 两系血细胞减少偶见,全血细胞减少应诊断为 MDS-U

[2] 如果骨髓中原始细胞<5%,外周血中 2% ~4%,则诊断为 RAEB-1。如 RCUD 和 RCMD 患者外周血原始细胞为 1%,应诊断为 MDS-U

[3] 伴有 Auer 小体,原始细胞在外周血中<5%,骨髓中<10%,应诊断为 RAEB-2

CMML 以贫血为主,可有感染和(或)出血,脾大常见,中位生存期约 20 个月,约 30% 转变为 AML。

【实验室检查】

(一) 血象和骨髓象

持续性(≥6 月)一系或多系血细胞减少:血红蛋白<110g/L、中性粒细胞<1.5×10^9/L、血小板<100×10^9/L。骨髓增生度多在活跃以上,少部分呈增生减低。MDS 患者的病态造血见表 6-8-3。

(二) 细胞遗传学改变

40% ~70% 的 MDS 有克隆性染色体核型异常,多为缺失性改变,以+8、$-5/5q^-$、$-7/7q^-$、$20q^-$ 最为常见。

(三) 病理检查

正常人原粒和早幼粒细胞沿骨小梁内膜分布,MDS 患者在骨小梁旁区和间区出现 3 ~5 个

笔记

或更多的呈簇状分布的原粒和早幼粒细胞，称为不成熟前体细胞异常定位(abnormal localization of immature precursor, ALIP)。

表 6-8-3 MDS 的常见病态造血

红系	粒系	巨核系
细胞核		
核出芽 核间桥 核碎裂 多核 核多分叶 巨幼样变	核分叶减少 (假 Pelger-Huët; pelgeriod) 不规则核分叶增多	小巨核细胞 核少分叶 多核(正常巨核细胞为单核分叶)
细胞质		
环状铁粒幼细胞 空泡 PAS 染色阳性	胞体小或异常增大 颗粒减少或无颗粒 假 Chediak-Higashi 颗粒 Auer 小体	

(四) 造血祖细胞体外集落培养

MDS 患者的体外集落培养常出现集落"流产"，形成的集落少或不能形成集落。粒-单核祖细胞培养常出现集落减少而集簇增多，集簇/集落比值增高。

【诊断】

根据患者血细胞减少和相应的症状及病态造血、细胞遗传学异常、病理学改变，MDS 的诊断不难确立。虽然病态造血是 MDS 的特征，但有病态造血不等于就是 MDS。MDS 的诊断尚无"金标准"，是一个除外性诊断，常应与以下疾病鉴别。

(一) 慢性再生障碍性贫血(CAA)

常须与 RCMD 鉴别。RCMD 的网织红细胞可正常或升高，外周血可见到有核红细胞，骨髓病态造血明显，早期细胞比例不低或增加，染色体异常，而 CAA 无上述异常。

(二) 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)

也可出现全血细胞减少和病态造血，但 PNH 检测可发现 $CD55^+$、$CD59^+$细胞减少，Ham 试验阳性及血管内溶血的改变。

(三) 巨幼细胞性贫血

MDS 患者细胞病态造血可见巨幼样变，易与巨幼细胞性贫血混淆，但后者是由于叶酸、维生素 B_{12}缺乏所致，补充后可纠正贫血；而 MDS 的叶酸、维生素 B_{12}不低，用叶酸、维生素 B_{12}治疗无效。

(四) 慢性粒细胞性白血病(CML)

CML 的 Ph 染色体、*BCR-ABL* 融合基因检测为阳性，而 CMML 则无。

【治疗】

MDS 国际预后积分系统(IPSS)是依据患者血细胞减少的数量、骨髓中原始细胞比例及染色体核型评价预后，指导治疗。预后非常良好组(very good, VG): 0 ~ 2 分；良好组(good, G): >2 ~ 3.5 分；中危组(inter, Int): >3.5 ~ 5 分；不良组(Poor, P): >5 ~ 6 分；极度不良组(very poor, VP): >6 分(表 6-8-4)。对于低危 MDS 治疗主要是改善生活质量，采用支持治疗、促造血、去甲基化药物和生物反应调节剂等治疗，而中高危 MDS 主要是改善自然病程，采用去甲基化药物、化疗和造血干细胞移植。

笔记

表 6-8-4　MDS 的 IPSS 修订版(IPSS-R)

	0	1	1.5	1.5	2.5	3.5	5
染色体	VG		G		Int	P	VP
骨髓原始细胞(%)	<5%			5%～10%	11%～30%		
血红蛋白(g/dl)	≥10			<10			
中性粒细胞(/μl)	>0.8	≤0.8					
血小板($\times10^9$/L)	≥100		<100				

注:染色体核型 VG:del(11q),-Y;G:正常,del(20q)del(5q),del(12p);Int:+8,$7q^-$,i(17q),+19,+21,及其他单独或双染色体改变,独立克隆;P:der(3)q21/q26,-7,包含 $7q^-$ 的双染色体改变,复杂染色体改变(3 个);VP:复杂染色体改变(3 个以上)

(一) 支持治疗

严重贫血和有出血症状者可输注红细胞和血小板。粒细胞减少和缺乏者应注意防治感染。长期输血致铁超负荷者应行除铁治疗。

(二) 促造血治疗

可使用雄激素,如司坦唑醇、十一酸睾酮等;造血生长因子,如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促红细胞生成素(EPO)等,能改善部分患者的造血功能。

(三) 诱导分化治疗

可使用全反式维 A 酸和 1,25-$(OH)_2D_3$,少部分患者会出现血象的改善。也有以造血生长因子(如 G-CSF 联合 EPO)作为诱导分化剂使用。

(四) 生物反应调节剂

沙利度胺及来那度胺对 $5q^-$ 综合征有较好疗效。免疫抑制剂可用于部分低危组 MDS。

(五) 去甲基化药物

5-氮杂-2′-脱氧胞苷能逆转 MDS 抑癌基因启动子 DNA 甲基化,改变基因表达,从而减少输血量,提高生活质量,延迟向 AML 转化。

(六) 联合化疗

对于脏器功能良好的 MDS 患者可考虑使用联合化疗,如蒽环类抗生素联合阿糖胞苷、预激化疗,部分患者能获一段缓解期。MDS 化疗后骨髓抑制期长,要注意加强支持治疗和隔离保护。

(七) 异基因造血干细胞移植

是目前唯一可能治愈 MDS 的疗法。IPSS 中、高危者第一步考虑是否适合移植,尤其是年轻、原始细胞增多和伴有预后不良染色体核型者。低危患者伴严重输血依赖,应在脏器功能受损前及早移植。

(吴德沛)

笔记



第九章 白 血 病

第一节 概 述

白血病(leukemia)是一类造血干祖细胞的恶性克隆性疾病,因白血病细胞自我更新增强、增殖失控、分化障碍、凋亡受阻,而停滞在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中,白血病细胞大量增生累积,使正常造血受抑制并浸润其他器官和组织。

根据白血病细胞的分化成熟程度和自然病程,将白血病分为急性和慢性两大类。急性白血病(acute leukemia,AL)的细胞分化停滞在较早阶段,多为原始细胞及早期幼稚细胞,病情发展迅速,自然病程仅几个月。慢性白血病(chronic leukemia,CL)的细胞分化停滞在较晚的阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞,病情发展缓慢,自然病程为数年。其次,根据主要受累的细胞系列可将 AL 分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)和急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia,AML)。CL 则分为慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)及少见类型的白血病,如毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病等。

【发病情况】

我国白血病发病率约为 3～4/10 万。在恶性肿瘤所致的死亡率中,白血病居第 6 位(男)和第 7 位(女);儿童及 35 岁以下成人中则居第 1 位。

我国 AL 比 CL 多见(约 5.5∶1),其中 AML 最多(1.62/10 万),其次为 ALL(0.69/10 万),CML(0.39/10 万),CLL 少见(0.05/10 万)。男性发病率略高于女性(1.81∶1)。成人 AL 中以 AML 多见,儿童以 ALL 多见。CML 随年龄增长而发病率逐渐升高。CLL 在 50 岁以后发病才明显增多。

我国白血病发病率与亚洲其他国家相近,低于欧美国家。尤其是 CLL 不足白血病的 5%,而在欧美国家则占 25%～30%。

【病因和发病机制】

人类白血病的病因尚不完全清楚。

(一)生物因素

主要是病毒感染和免疫功能异常。成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATL)可由人类 T 淋巴细胞病毒Ⅰ型(human T lymphocytotrophic virus-Ⅰ,HTLV-Ⅰ)所致。病毒感染机体后,作为内源性病毒整合并潜伏在宿主细胞内,一旦在某些理化因素作用下,即被激活表达而诱发白血病;或作为外源性病毒由外界以横向方式传播感染,直接致病。部分免疫功能异常者,如某些自身免疫性疾病患者白血病危险度会增加。

(二)物理因素

包括 X 射线、γ 射线等电离辐射。早在 1911 年首次报道了放射工作者发生白血病的病例。日本广岛及长崎受原子弹袭击后,幸存者中白血病发病率比未受照射的人群高 30 倍和 17 倍,患者多为 AL 和 CML。研究表明,大面积和大剂量照射可使骨髓抑制和机体免疫力下降,DNA 突变、断裂和重组,导致白血病的发生。

(三)化学因素

笔记

多年接触苯以及含有苯的有机溶剂与白血病发生有关。乙双吗啉是乙亚胺的衍生物,具有

极强的致染色体畸变和致白血病作用。抗肿瘤药物中烷化剂和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂有致白血病的作用。化学物质所致的白血病以 AML 为多。

（四）遗传因素

家族性白血病约占白血病的0.7%。单卵孪生子，如果一个人发生白血病，另一个人的发病率为1/5，比双卵孪生者高12倍。Down 综合征（唐氏综合征）有21号染色体三体改变，其白血病发病率达50/10万，比正常人群高20倍。先天性再生障碍性贫血（Fanconi 贫血）、Bloom 综合征（侏儒面部毛细血管扩张）、共济失调-毛细血管扩张症及先天性免疫球蛋白缺乏症等患者的白血病发病率均较高，表明白血病与遗传因素有关。

（五）其他血液病

某些血液病最终可能发展为白血病，如骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等。

白血病的发生可能是多步骤的，目前认为至少有两类分子事件共同参与发病，即所谓的“二次打击”学说。其一，各种原因所致的造血细胞内一些基因的决定性突变（如 *ras*、*myc* 等基因突变），激活某种信号通路，导致克隆性异常造血细胞生成，此类细胞获得增殖和（或）生存优势、多有凋亡受阻；其二，一些遗传学改变（如形成 *PML/RARA* 等融合基因）可能会涉及某些转录因子，导致造血细胞分化阻滞或分化紊乱。

第二节 急性白血病

AL 是造血干祖细胞的恶性克隆性疾病，发病时骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞（白血病细胞）大量增殖并抑制正常造血，可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器。表现为贫血、出血、感染和浸润等征象。

【分类】

对 AL，目前临床并行使用法英美（FAB）分型和世界卫生组织（WHO）分型。

AL 的 FAB 分型如下。

（一）AML 的 FAB 分型

M_0（急性髓细胞白血病微分化型，minimally differentiated AML）：骨髓原始细胞>30%，无嗜天青颗粒及 Auer 小体，核仁明显，光镜下髓过氧化物酶（MPO）及苏丹黑 B 阳性细胞<3%；在电镜下，MPO 阳性；CD33 或 CD13 等髓系抗原可呈阳性，淋系抗原通常为阴性。血小板抗原阴性。

M_1（急性粒细胞白血病未分化型，AML without maturation）：原粒细胞（Ⅰ型+Ⅱ型，原粒细胞质中无颗粒为Ⅰ型，出现少数颗粒为Ⅱ型）占骨髓非红系有核细胞（NEC，指不包括浆细胞、淋巴细胞、组织嗜碱细胞、巨噬细胞及所有红系有核细胞的骨髓有核细胞计数）的90%以上，其中至少3%以上细胞为 MPO 阳性。

M_2（急性粒细胞白血病部分分化型，AML with maturation）：原粒细胞占骨髓 NEC 的30%～89%，其他粒细胞≥10%，单核细胞<20%。

M_3（急性早幼粒细胞白血病，acute promyelocytic leukemia，APL）：骨髓中以颗粒增多的早幼粒细胞为主，此类细胞在 NEC 中≥30%。

M_4（急性粒-单核细胞白血病，acute myelomonocytic leukemia，AMMoL）：骨髓中原始细胞占 NEC 的30%以上，各阶段粒细胞≥20%，各阶段单核细胞≥20%。

M_4Eo（AML with eosinophilia）：除上述 M4 型各特点外，嗜酸性粒细胞在 NEC 中≥5%。

M_5（急性单核细胞白血病，acute monocytic leukemia，AMoL）：骨髓 NEC 中原单核、幼单核≥30%，且原单核、幼单核及单核细胞≥80%。如果原单核细胞≥80%为 M_{5a}，<80%为 M_{5b}。

M_6（红白血病，erythroleukemia，EL）：骨髓中幼红细胞≥50%，NEC 中原始细胞（Ⅰ型+Ⅱ型）

笔记

≥30%。

M_7(急性巨核细胞白血病,acute megakaryoblastic leukemia,AMeL):骨髓中原始巨核细胞≥30%。血小板抗原阳性,血小板过氧化酶阳性。

(二)ALL的FAB分型

L_1:原始和幼淋巴细胞以小细胞(直径≤12μm)为主。

L_2:原始和幼淋巴细胞以大细胞(直径>12μm)为主。

L_3(Burkitt型):原始和幼淋巴细胞以大细胞为主,大小较一致,细胞内有明显空泡,胞质嗜碱性,染色深。

【临床表现】

AL起病急缓不一。急者可以是突然高热,类似"感冒",也可以是严重的出血。缓慢者常为脸色苍白、皮肤紫癜,月经过多或拔牙后出血难止而就医时被发现。

(一)正常骨髓造血功能受抑制表现

1. 贫血 部分患者因病程短,可无贫血。半数患者就诊时已有重度贫血,尤其是继发于MDS者。

2. 发热 半数患者以发热为早期表现。可低热,亦可高达39~40℃以上,伴有畏寒、出汗等。虽然白血病本身可以发热,但高热往往提示有继发感染。感染可发生在各个部位,以口腔炎、牙龈炎、咽峡炎最常见,可发生溃疡或坏死;肺部感染、肛周炎、肛旁脓肿亦常见,严重时可有血液感染。最常见的致病菌为革兰阴性杆菌,如肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、硝酸盐不动杆菌等;革兰阳性球菌的发病率有所上升,如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌等。长期应用抗生素及粒细胞缺乏者,可出现真菌感染,如念珠菌、曲霉菌、隐球菌等。因患者伴有免疫功能缺陷,可发生病毒感染,如单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒感染等。偶见卡氏肺孢子菌病。

3. 出血 以出血为早期表现者近40%。出血可发生在全身各部位,以皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血、月经过多为多见。眼底出血可致视力障碍。APL易并发凝血异常而出现全身广泛性出血。颅内出血时会发生头痛、呕吐、瞳孔大小不对称,甚至昏迷、死亡。有资料表明AL死于出血者占62.24%,其中87%为颅内出血。大量白血病细胞在血管中淤滞及浸润、血小板减少、凝血异常以及感染是出血的主要原因。

(二)白血病细胞增殖浸润的表现

1. 淋巴结和肝脾肿大 淋巴结肿大以ALL较多见。纵隔淋巴结肿大常见于T-ALL。肝脾肿大多为轻至中度,除CML急性变外,巨脾罕见。

2. 骨骼和关节 常有胸骨下段局部压痛。可出现关节、骨骼疼痛,尤以儿童多见。发生骨髓坏死时,可引起骨骼剧痛。

3. 眼部 部分AML可伴粒细胞肉瘤,或称绿色瘤(chloroma),常累及骨膜,以眼眶部位最常见,可引起眼球突出、复视或失明。

4. 口腔和皮肤 AL尤其是M_4和M_5,由于白血病细胞浸润可使牙龈增生、肿胀;皮肤可出现蓝灰色斑丘疹,局部皮肤隆起、变硬,呈紫蓝色结节。

5. 中枢神经系统 是白血病最常见的髓外浸润部位。多数化疗药物难以通过血脑屏障,不能有效杀灭隐藏在中枢神经系统的白血病细胞,因而引起中枢神经系统白血病(CNSL)。轻者表现为头痛、头晕,重者有呕吐、颈项强直,甚至抽搐、昏迷。CNSL可发生在疾病各个时期,尤其是治疗后缓解期,以ALL最常见,儿童尤甚,其次为M_4、M_5和M_2。

6. 睾丸 多为一侧睾丸无痛性肿大,另一侧虽无肿大,但在活检时往往也发现有白血病细胞浸润。睾丸白血病多见于ALL化疗缓解后的幼儿和青年,是仅次于CNSL的白血病髓外复发的部位。

笔记

此外，白血病可浸润其他组织器官。肺、心、消化道、泌尿生殖系统等均可受累。

【实验室检查】

（一）血象

大多数患者白细胞增多，>10×10^9/L者称为白细胞增多性白血病。也有白细胞计数正常或减少，低者可<1.0×10^9/L，称为白细胞不增多性白血病。血涂片分类检查可见数量不等的原始和幼稚细胞，但白细胞不增多型病例血片上很难找到原始细胞。患者常有不同程度的正常细胞性贫血，少数患者血片上红细胞大小不等，可找到幼红细胞。约50%的患者血小板低于60×10^9/L，晚期血小板往往极度减少。

（二）骨髓象

是诊断AL的主要依据和必做检查。FAB分型将原始细胞≥骨髓有核细胞（ANC）的30%定义为AL的诊断标准，WHO分型则将这一比例下降至≥20%，并提出原始细胞比例<20%但伴有t(15;17)、t(8;21)或inv(16)/t(16;16)者亦应诊断为AML。多数AL骨髓象有核细胞显著增生，以原始细胞为主；少数AL骨髓象增生低下，称为低增生性AL。

（三）细胞化学

主要用于协助形态鉴别各类白血病。常见白血病的细胞化学反应见表6-9-1。

表6-9-1　常见AL的细胞化学鉴别

	急淋白血病	急粒白血病	急单白血病
髓过氧化物酶（MPO）	(-)	分化差的原始细胞(-)~(+) 分化好的原始细胞(+)~(+++)	(-)~(+)
糖原染色（PAS）	(+)成块或粗颗粒状	(-)或(+) 弥漫性淡红色或细颗粒状	(-)或(+)，弥漫性淡红色或细颗粒状
非特异性酯酶（NSE）	(-)	(-)~(+) NaF抑制<50%	(+)，NaF抑制≥50%

（四）免疫学

根据白血病细胞表达的系列相关抗原，确定其来源。造血干/祖细胞表达CD34，APL细胞通常表达CD13、CD33和CD117，不表达HLA-DR和CD34，还可表达CD9。其他常用的免疫分型标志见表6-9-2。急性混合细胞白血病包括急性双表型（白血病细胞同时表达髓系和淋系抗原）和双克隆（两群来源于各自干细胞的白血病细胞分别表达髓系和淋系抗原）白血病，其髓系和一个淋系积分均>2（表6-9-2）。

表6-9-2　白血病免疫学积分系统（EGIL，1998）

分值	B系	T系	髓系
2	CyCD79a	CD3	CyMPO
	CyCD22	TCRα/β	
	CyIgM	TCRγ/δ	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CD65
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

笔记

（五）染色体和分子生物学

白血病常伴有特异的染色体和基因改变。例如99%的M_3有t(15;17)(q22;q12)，该易位使15号染色体上的*PML*（早幼粒白血病基因）与17号染色体上*RARA*（维A酸受体基因）形成*PML-RARA*融合基因。这是M_3发病及用全反式维A酸及砷剂治疗有效的分子基础。AL常见染色体和分子学异常见表6-9-3和表6-9-4。

表6-9-3 AML常见的染色体和分子学异常的预后意义

预后	染色体	分子学异常
良好	t(15;17)(q22;q12) t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	正常核型伴有孤立的*NPM1*突变
中等	正常核型 孤立的+8 孤立的t(9;11)(p22;q23) 其他异常	t(8;21)或inv(16)伴有*C-KIT*突变
不良	复杂核型(≥3种异常) t(6;9)(p23;q34) 11q23异常，除外t(9;11) del(5q)、-5、del(7q)、-7 t(9;22)	正常核型伴有单独的*FLT3-ITD*

表6-9-4 ALL常见染色体和分子学异常的检出率

染色体核型	基因	发生率（成人）	发生率（儿童）
超二倍体	-	7%	25%
亚二倍体	-	2%	1%
t(9;22)(q34;q11.2):Ph^+	*BCR-ABL1*	25%	3%
t(12;21)(p13;q22)	*TEL-AML1*	2%	22%
t(v;11q23):如t(4;11)、t(9;11)、t(11;19)	*MLL*	10%	8%
t(1;19)	*E2A-PBX1*	3%	5%
t(5;14)(q31;q32)	*IL3-IGH*	<1%	<1%
t(8;14)、t(2;8)、t(8;22)	c-*myc*	4%	2%
t(1;14)(p32;q11)	*TAL1*	12%	7%
t(10;14)(q24;q11)	*HOX11*	8%	1%
t(5;14)(q35;q32)	*HOX11L2*	1%	3%

（六）血液生化改变

血清尿酸浓度增高，特别在化疗期间。尿酸排泄量增加，甚至出现尿酸结晶。患者发生DIC时可出现凝血象异常。血清乳酸脱氢酶（LDH）可增高。

出现CNSL时，脑脊液压力升高，白细胞数增加，蛋白质增多，而糖定量减少。涂片中可找到白血病细胞。

【诊断和鉴别诊断】

根据临床表现、血象和骨髓象特点，诊断白血病一般不难。但因白血病细胞类型、染色体改变、免疫表型和融合基因的不同，治疗方案及预后亦随之改变，故初诊患者应尽力获得全面的

笔记

MICM 资料，以便评价预后，指导治疗，并应注意排除下述疾病。

（一）骨髓增生异常综合征

该病的 RAEB 型除病态造血外，外周血中有原始和幼稚细胞，全血细胞减少和染色体异常，易与白血病相混淆。但骨髓中原始细胞小于 20%。

（二）某些感染引起的白细胞异常

如传染性单核细胞增多症，血象中出现异形淋巴细胞，但形态与原始细胞不同，血清中嗜异性抗体效价逐步上升，病程短，可自愈。百日咳、传染性淋巴细胞增多症、风疹等病毒感染时，血象中淋巴细胞增多，但淋巴细胞形态正常，病程良性。骨髓原幼细胞不增多。

（三）巨幼细胞贫血

巨幼细胞贫血有时可与红白血病混淆。但前者骨髓中原始细胞不增多，幼红细胞 PAS 反应常为阴性，予以叶酸、Vit B_{12}治疗有效。

（四）急性粒细胞缺乏症恢复期

在药物或某些感染引起的粒细胞缺乏症的恢复期，骨髓中原、幼粒细胞增多。但该病多有明确病因，血小板正常，原、幼粒细胞中无 Auer 小体及染色体异常。短期内骨髓粒细胞成熟恢复正常。

【治疗】

根据患者的 MICM 结果及临床特点进行预后危险分层，按照患方意愿、经济能力，选择并设计最佳完整、系统的治疗方案。考虑治疗需要及减少患者反复穿刺的痛苦，建议留置深静脉导管。适合行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)者应抽血做 HLA 配型。

（一）一般治疗

1. 紧急处理高白细胞血症 当循环血液中白细胞数$>200\times10^9/L$，患者可产生白细胞淤滞(leukostasis)，表现为呼吸困难、低氧血症、反应迟钝、言语不清、颅内出血等。病理学显示白血病血栓栓塞与出血并存。高白细胞不仅会增加患者早期死亡率，也增加髓外白血病的发病率和复发率。因此当血中白细胞$>100\times10^9/L$时，就应紧急使用血细胞分离机，单采清除过高的白细胞(M_3型一般不推荐)，同时给以水化和化疗。可根据白血病类型给予相应的方案化疗，也可先用所谓化疗前短期预处理：ALL 用地塞米松 $10mg/m^2$，静脉注射；AML 用羟基脲 1.5～2.5g/6h（总量 6～10g/d）约 36 小时，然后进行联合化疗。需预防白血病细胞溶解诱发的高尿酸血症、酸中毒、电解质紊乱、凝血异常等并发症。

2. 防治感染 白血病患者常伴有粒细胞减少或缺乏，特别在化疗、放疗后粒细胞缺乏将持续相当长时间，此时患者宜住层流病房或消毒隔离病房。G-CSF 可缩短粒细胞缺乏期，用于 ALL，老年、强化疗或伴感染的 AML。发热应做细菌培养和药敏试验，并迅速进行经验性抗生素治疗。详见本篇第七章。

3. 成分输血支持 严重贫血可吸氧、输浓缩红细胞，维持 Hb>80g/L，但白细胞淤滞时不宜马上输红细胞以免进一步增加血黏度。血小板计数过低会引起出血，需输注单采血小板悬液。为防止异体免疫反应所致无效输注和发热反应，输血时可采用白细胞滤器去除成分血中的白细胞。为预防输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD)，输血前应将含细胞成分的血液辐照 25～30Gy，以灭活其中的淋巴细胞。

4. 防治高尿酸血症肾病 由于白血病细胞大量破坏，特别在化疗时更甚，血清和尿中尿酸浓度增高，积聚在肾小管，引起阻塞而发生高尿酸血症肾病。因此应鼓励患者多饮水。最好 24 小时持续静脉补液，使每小时尿量$>150ml/m^2$并保持碱性尿。在化疗同时给予别嘌醇每次 100mg，每日 3 次，以抑制尿酸合成。少数患者对别嘌醇会出现严重皮肤过敏，应予注意。当患者出现少尿、无尿、肾功能不全时，应按急性肾衰竭处理。

5. 维持营养 白血病系严重消耗性疾病，特别是化疗、放疗引起患者消化道黏膜炎及功能

笔记

紊乱时。应注意补充营养,维持水、电解质平衡,给患者高蛋白、高热量、易消化食物,必要时经静脉补充营养。

(二)抗白血病治疗

抗白血病治疗的第一阶段是诱导缓解治疗,主要方法是联合化疗,目标是使患者迅速获得完全缓解(complete remission,CR)。所谓CR,即白血病的症状和体征消失,外周血中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L,血小板≥100×10^9/L,白细胞分类中无白血病细胞;骨髓中原始粒Ⅰ型+Ⅱ型(原单+幼单或原淋+幼淋)≤5%,M3型原粒+早幼粒≤5%,无Auer小体,红细胞及巨核细胞系正常;无髓外白血病。理想的CR为初诊时免疫学、细胞遗传学和分子生物学异常标志均消失。

达到CR后进入抗白血病治疗的第二阶段,即缓解后治疗,主要方法为化疗和HSCT。诱导缓解获CR后,体内的白血病细胞由发病时的10^{10}~10^{12}降至10^8~10^9,这些残留的白血病细胞称为微小残留病灶(MRD)。必须进一步降低MRD,以防止复发、争取长期无病生存(DFS)甚至治愈(DFS持续10年以上)。

1. ALL治疗　经过化疗方案的不断优化,目前儿童ALL的长期DFS已经达到80%以上;青少年ALL宜采用儿童方案治疗。随着支持治疗的加强、多药联合和高剂量化疗方案以及HSCT的应用,成人ALL的CR率可达80%~90%,预后亦有很大改善。ALL治疗方案的选择需要考虑患者年龄、ALL亚型、治疗后的MRD、是否有干细胞供体和靶向治疗药物等多重因素。

(1)诱导缓解治疗:长春新碱(VCR)和泼尼松(P)组成的VP方案是ALL的基础用药。VP方案能使50%的成人ALL获CR,CR期3~8个月。VCR主要毒副作用为末梢神经炎和便秘。VP加蒽环类药物(如柔红霉素,DNR)组成DVP方案,CR率可提高至70%以上,但需要警惕蒽环类药物的心脏毒性。DVP再加左旋门冬酰胺酶(L-ASP)即为DVLP方案,是目前ALL常采用的诱导方案。L-ASP可提高患者无病生存(DFS),主要副作用为肝功能损害、胰腺炎、凝血因子及清蛋白合成减少和过敏反应。在DVLP基础上加用其他药物,包括环磷酰胺(CTX)或阿糖胞苷(Ara-C),可提高部分ALL的CR率和DFS。

(2)缓解后治疗:缓解后的治疗一般分强化巩固和维持治疗两个阶段。强化巩固治疗主要有化疗和HSCT两种方式,目前化疗多数采用间歇重复原诱导方案,定期给予其他强化方案的治疗。强化治疗时化疗药物剂量宜大,不同种类要交替轮换使用以避免蓄积毒性,如高剂量甲氨喋呤(HD MTX)、Ara-C、6-巯基嘌呤(6-MP)和L-ASP。HD MTX的主要副作用为黏膜炎,肝肾功能损害,故在治疗时需要充分水化、碱化和及时甲酰四氢叶酸钙解救。对于ALL(除成熟B-ALL外),即使经过强烈诱导和巩固治疗,仍必须给予维持治疗。口服6-MP和MTX的同时间断给予VP方案化疗是普遍采用的有效维持治疗方案。如未行异基因HSCT,ALL在缓解后的巩固维持治疗一般需持续2~3年,定期检测MRD并根据ALL亚型决定巩固和维持治疗的强度和时间。成熟B-ALL采用含HD CTX和HD MTX的方案反复短程强化治疗,长期DFS率已由过去不足10%达现在的50%以上,且缓解期超过1年者复发率很低,故对其进行维持治疗的价值有限。

另外,Ph^+ ALL在化疗时可以联用酪氨酸激酶抑制剂(TKIs,如伊马替尼或达沙替尼)进行靶向治疗。采用化疗联合TKIs对Ph^+ ALL进行诱导治疗,CR率可以提高至90%~95%。异基因HSCT联合TKIs的治疗也可使无事件生存率(EFS)进一步提高。

"庇护所"白血病的预防是AL治疗必不可少的环节,对ALL尤为重要。CNSL的预防要贯穿于ALL治疗的整个过程。CNSL的防治措施包括颅脊椎照射、鞘内注射化疗药(如MTX、Ara-C、糖皮质激素)和(或)高剂量的全身化疗药(如HD MTX、Ara-C)。颅脊椎照射疗效确切,但其不良反应如认知障碍、继发肿瘤、内分泌受损和神经毒性(如白质脑病)限制了其应用。现在多采用早期强化全身治疗和鞘注化疗预防CNSL发生,而颅脊椎照射仅作为CNSL发生时的挽救治疗。对于睾丸白血病患者,即使仅有单侧睾丸白血病也要进行双侧照射和全身化疗。

笔记

复发指 CR 后在外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>5%（除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等）或髓外出现白血病细胞浸润，多在 CR 后两年内发生，以骨髓复发最常见，此时可选择原诱导化疗方案或含 HD Ara-C 的联合方案或者新药进行再诱导治疗。但 ALL 一旦复发，不管采用何种化疗方案，总的二次缓解期通常短暂，长期生存率低。髓外复发以 CNSL 最常见。单纯髓外复发者多能同时检出骨髓 MRD，血液学复发会随之出现。因此在进行髓外局部治疗的同时，需行全身化疗。

HSCT 对治愈成人 ALL 至关重要。allo-HSCT 可使 40% ~65% 的患者长期存活。主要适应证为：①复发难治 ALL；②CR2 期 ALL；③CR1 期高危 ALL：如细胞遗传学分析为 Ph^+、亚二倍体者；MLL 基因重排阳性者；WBC≥30×10^9/L 的前 B-ALL 和 WBC≥100×10^9/L 的 T-ALL；获 CR 时间>4 ~6 周；CR 后在巩固维持治疗期间 MRD 持续存在或仍不断升高者。详见本篇第二十章。

2. AML 治疗　近年来，由于强化疗、HSCT 及有力的支持治疗，60 岁以下 AML 患者的预后有很大改善，约 30% ~50% 的患者可望长期生存。

（1）诱导缓解治疗：①AML（非 APL）：采用蒽环类药物联合标准剂量 Ara-C（即 3+7 方案）化疗，最常用的是 IA 方案（I 为 IDA，即去甲氧柔红霉素）和 DA 方案，60 岁以下患者的总 CR 率为 50% ~80%。在好的支持治疗下，IDA 12mg/(m^2·d）的 IA 方案与 DNR 90mg/(m^2·d）的 DA 方案均取得较高的 CR 率。我国学者率先以高三尖杉酯碱（HHT）替代 IDA 或 DNR 组成的 HA 方案诱导治疗 AML，CR 率为 60% ~65%。HA 与 DNR、阿克拉霉素（Acla）等蒽环类药物联合组成 HAD、HAA 等方案，可进一步提高 CR 率。剂量增加的诱导化疗能提高 1 疗程 CR 率和缓解质量，但治疗相关毒性亦随之增加。中、大剂量 Ara-c 联合蒽环类的方案不能提高 CR 率，但可延长年轻患者的 DFS。1 疗程获 CR 者 DFS 长，2 个标准疗程仍未获 CR 者提示存在原发耐药，需换化疗方案或行 allo-HSCT。②APL：多采用全反式维 A 酸（ATRA）+蒽环类药物。ATRA 作用于 RARA 可诱导带有 t(15;17)(q22;q12)/*PML-RARA* 的 APL 细胞分化成熟，剂量为 20 ~45mg/(m^2·d）。小剂量砷剂作用于 PML 能诱导 APL 细胞分化，大剂量能诱导其凋亡。ATRA+蒽环类的基础上加用砷剂（如三氧化二砷，ATO）能缩短达 CR 时间。不能耐受蒽环类药物者采用 ATRA+ATO 双诱导。治疗过程中需警惕出现分化综合征（differential syndrome），初诊时白细胞较高及治疗后迅速上升者易发生，其机制可能与细胞因子大量释放和黏附分子表达增加有关。临床表现为发热、肌肉骨骼疼痛、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、心包积液、体重增加、低血压、急性肾衰竭甚至死亡。一旦出现上述任一表现，应给予糖皮质激素治疗，并予吸氧、利尿，可暂停 ATRA。除分化综合征外，ATRA 的其他不良反应有头痛、颅内压增高、肝功能损害等；ATO 的其他不良反应有肝功能损害、心电图 QT 间期延长等。APL 合并凝血功能障碍和出血者可输注血小板、新鲜冰冻血浆和冷沉淀。

（2）缓解后治疗：其特点如下：①AML 的 CNSL 发生率不到 3%，对初诊 WBC≥100×10^9/L、伴髓外病变、M_4/M_5、伴 t(8;21）或 inv(16）的患者，应在 CR 后做脑脊液检查并鞘内预防性用药至少 1 次，以进行 CNSL 筛查。而 APL 患者 CR 后至少预防性鞘内用药 3 次。②AML（非 APL）比 ALL 治疗时间明显缩短。③APL 在获得分子学缓解后可采用化疗、ATRA 以及砷剂等药物交替维持治疗近 2 年。

年龄小于 60 岁的 AML 患者，根据表 6-9-3 的危险度分组选择相应的治疗方案。预后不良组首选 allo-HSCT；预后良好组（非 APL）首选大剂量 Ara-C 为基础的化疗，复发后再行 allo-HSCT；预后中等组，配型相合的 allo-HSCT 和大剂量 Ara-C 为主的化疗均可采用。无法行 allo-HSCT 的预后不良组、部分预后良好组以及预后中等组患者均可考虑行自体 HSCT。无法进行危险度分组者参照预后中等组治疗，若初诊时白细胞≥100×10^9/L，则按预后不良组治疗。因年龄、并发症等原因无法采用上述治疗者，也可用常规剂量的不同药物组成的化疗方案轮换巩固维持，但仅约 10% ~15% 患者能长期生存。

笔记

HD Ara-C 的最严重并发症是小脑共济失调，发生后必须停药。皮疹、发热、眼结膜炎也常见，可用糖皮质激素常规预防。

（3）复发和难治 AML 的治疗：可选用：①无交叉耐药的新药组成联合化疗方案；②中、大剂量阿糖胞苷组成的联合方案；③HSCT；④临床试验：如耐药逆转剂、新的靶向药物、生物治疗等。再诱导达 CR 后应尽快行 HSCT。复发的 APL 选用 ATO±ATRA 再诱导，CR 后融合基因转阴者行自体 HSCT 或砷剂（不适合移植者）巩固治疗，融合基因仍阳性者考虑 allo-HSCT 或临床试验。

3. 老年 AL 的治疗 多数大于 60 岁的 AL 患者化疗需减量用药，以降低治疗相关死亡率。少数体质好、支持条件佳者可采用类似年轻患者的方案治疗，有 HLA 相合同胞供体者可行减低剂量预处理的 allo-HSCT。由 MDS 转化而来、继发于某些理化因素、耐药、重要器官功能不全、不良核型者，更应强调个体化治疗。

【预后】

AL 若不经特殊治疗，平均生存期仅 3 个月左右，短者甚至在诊断数天后即死亡。经过现代治疗，不少患者可长期存活。对于 ALL，1～9 岁且白细胞 $<50\times10^9/L$ 并伴有超二倍体或 t(12；21) 者预后最好，80% 以上患者能够获得长期 DFS 甚至治愈。APL 若能避免早期死亡则预后良好，多可治愈。老年、高白细胞的 AL 预后不良。染色体及一些分子标志能提供独立预后信息（表 6-9-3）。继发性 AL、复发、多药耐药、需多疗程化疗方能缓解以及合并髓外白血病的 AL 预后较差。需要指出的是，某些指标的预后意义随治疗方法的改进而变化，如 L3 型 B-ALL 的预后经有效的强化治疗已大为改观，约 50%～60% 的成人患者可以长期存活，加用抗 CD20 单克隆抗体后生存率进一步提高。

第三节 慢性髓系白血病

慢性髓系白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）简称慢粒，是一种发生在多能造血干细胞的恶性骨髓增生性肿瘤（获得性造血干细胞恶性克隆性疾病），主要涉及髓系。外周血粒细胞显著增多并有不成熟性，在受累的细胞系中，可找到 Ph 染色体和（或）BCR-ABL 融合基因。病程发展缓慢，脾大。CML 分为慢性期（chronic phase，CP）、加速期（accelerated phase，AP）和最终急变期（blastic phase or blast crisis，BP/BC）。

【临床表现和实验室检查】

CML 在我国年发病率为 0.39～0.99/10 万。在各年龄组均可发病，国内中位发病年龄 45～50 岁，男性多于女性。起病缓慢，早期常无自觉症状。患者可因健康检查或因其他疾病就医时才发现血象异常或脾大而被确诊。

（一）慢性期（CP）

CP 一般持续 1～4 年。患者有乏力、低热、多汗或盗汗、体重减轻等代谢亢进的症状，由于脾大而自觉有左上腹坠胀感。常以脾脏肿大为最显著体征，往往就医时已达脐或脐以下，质地坚实，平滑，无压痛。如果发生脾梗死，则脾区压痛明显，并有摩擦音。肝脏明显肿大较少见。部分患者胸骨中下段压痛。当白细胞显著增高时，可有眼底充血及出血。白细胞极度增高时，可发生"白细胞淤滞症"。

1. 血象 白细胞数明显增高，常超过 $20\times10^9/L$，可达 $100\times10^9/L$ 以上，血片中粒细胞显著增多，可见各阶段粒细胞，以中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞居多；原始（Ⅰ+Ⅱ）细胞<10%；嗜酸、嗜碱性粒细胞增多，后者有助于诊断。血小板多在正常水平，部分患者增多；晚期血小板渐减少，并出现贫血。

2. 中性粒细胞碱性磷酸酶（NAP） 活性减低或呈阴性反应。治疗有效时 NAP 活性可以恢复，疾病复发时又下降，合并细菌性感染时可略升高。

笔记

3. 骨髓　骨髓增生明显至极度活跃，以粒细胞为主，粒红比例明显增高，其中中性中幼、晚幼及杆状核粒细胞明显增多，原始细胞<10%。嗜酸、嗜碱性粒细胞增多。红细胞相对减少。巨核细胞正常或增多，晚期减少。偶见 Gaucher 样细胞。

4. 细胞遗传学及分子生物学改变　95%以上的 CML 细胞中出现 Ph 染色体(小的22号染色体)，显带分析为t(9;22)(q34;q11)。9号染色体长臂上 *C-ABL* 原癌基因易位至22号染色体长臂的断裂点簇集区(*BCR*)形成 *BCR-ABL* 融合基因。其编码的蛋白主要为 P_{210}，P_{210}具有酪氨酸激酶活性，导致 CML 发生。Ph 染色体可见于粒、红、单核、巨核及淋巴细胞中。5%的 CML 有 *BCR-ABL* 融合基因阳性而 Ph 染色体阴性。

5. 血液生化　血清及尿中尿酸浓度增高。血清乳酸脱氢酶增高。

(二) 加速期(AP)

常有发热、虚弱、进行性体重下降、骨骼疼痛，逐渐出现贫血和出血。脾持续或进行性肿大。原来治疗有效的药物无效。AP 可维持几个月到数年。外周血或骨髓原始细胞≥10%，外周血嗜碱性粒细胞>20%，不明原因的血小板进行性减少或增加。除 Ph 染色体以外又出现其他染色体异常，如+8、双 Ph 染色体、17号染色体长臂的等臂(i17q)等。粒-单系祖细胞(CFU-GM)培养，集簇增加而集落减少，骨髓活检显示胶原纤维显著增生。

(三) 急变期(BC)

为 CML 的终末期，临床与 AL 类似。多数急粒变，少数为急淋变或急单变，偶有巨核细胞及红细胞等类型的急性变。急性变预后极差，往往在数月内死亡。外周血中原粒+早幼粒细胞>30%，骨髓中原始细胞或原淋+幼淋或原单+幼单>20%，原粒+早幼粒细胞>50%，出现髓外原始细胞浸润。

【诊断和鉴别诊断】

凡有不明原因的持续性白细胞数增高，根据典型的血象、骨髓象改变，脾大，Ph 染色体阳性或 *BCR-ABL* 融合基因阳性即可作出诊断。Ph 染色体尚可见于2% AML、5%儿童 ALL 及25%成人 ALL，应注意鉴别。不具有 Ph 染色体和 *BCR-ABL* 融合基因而临床特征类似于 CML 的疾病归入骨髓增生异常综合征/骨髓增生性肿瘤。其他需要鉴别的疾病如下。

(一) 其他原因引起的脾大

血吸虫病、慢性疟疾、黑热病、肝硬化、脾功能亢进等均有脾大。但各病均有各自原发病的临床特点，并且血象及骨髓象无 CML 的典型改变。Ph 染色体及 *BCR-ABL* 融合基因均阴性。

(二) 类白血病反应

常并发于严重感染、恶性肿瘤等基础疾病，并有相应原发病的临床表现。粒细胞胞质中常有中毒颗粒和空泡。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞不增多。NAP 反应强阳性。Ph 染色体及 *BCR-ABL* 融合基因阴性。血小板和血红蛋白大多正常。原发病控制后，白细胞恢复正常。

(三) 骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化脾大显著，血象中白细胞增多，并出现幼粒细胞等，易与 CML 混淆。但骨髓纤维化外周血白细胞数一般比 CML 少，多不超过 $30\times10^9/L$。NAP 阳性。此外，幼红细胞持续出现于外周血中，红细胞形态异常，特别是泪滴状红细胞易见。Ph 染色体及 *BCR-ABL* 融合基因阴性。部分患者存在 *JAK2 V617F* 基因突变。多次多部位骨髓穿刺干抽。骨髓活检网状纤维染色阳性。

【治疗】

CML 治疗应着重于慢性期早期，避免疾病转化，力争细胞遗传学和分子生物学水平的缓解，一旦进入加速期或急变期(统称进展期)则预后不良。

CML CP 的治疗如下。

笔记

（一）细胞淤滞症的紧急处理

见本章第二节，需并用羟基脲和别嘌醇。对于白细胞计数极高或有淤滞综合征表现的 CP 患者，可以行治疗性白细胞单采。明确诊断后，首选伊马替尼。

（二）分子靶向治疗

第一代酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）甲磺酸伊马替尼（imatinib mesylate，IM）为2-苯胺嘧啶衍生物，能特异性阻断 ATP 在 abl 激酶上的结合位置，使酪氨酸残基不能磷酸化，从而抑制 BCR-ABL 阳性细胞的增殖。IM 也能抑制另外两种酪氨酸激酶：c-kit 和 PDGF-R（血小板衍生的生长因子受体）的活性。8 年无事件生存率达 81%，总体生存率（overall survival，OS）可达 85%。完全细胞遗传学缓解率 83%，且随治疗时间延长疗效提高。IM 需要终身服用，治疗剂量 400mg/d。治疗期间应定期检测血液学、细胞遗传学、分子生物学反应，据此调整治疗方案。可发生白细胞、血小板减少和贫血的血液学毒性以及水肿、肌痉挛、腹泻、恶心、肌肉骨骼痛、皮疹、腹痛、肝酶升高、疲劳、关节痛和头痛等非血液学毒性。随意减、停药物容易产生 BCR-ABL 激酶区的突变，发生继发性耐药。使用 IM 的患者约 10% ~15% 出现疾病进展。IM 耐药与基因点突变、*BCR-ABL* 基因扩增和表达增加、P 糖蛋白过度表达有关。针对 IM 治疗的评价和调整需要根据患者对药物的反应作出。CML 治疗反应定义及疗效标准详见表 6-9-5 和表 6-9-6。治疗目标为 18 个月内获得完全细胞遗传学反应（CCyR）。服药的依从性以及严密监测对于获得最佳疗效非常关键。

表 6-9-5　CML CP 的治疗反应定义

血液学缓解（HR）	完全血液学反应（CHR）	外周血细胞计数和分类恢复正常，血小板计数<450×10^9/L，CML 所有症状和体征（包括脾大在内）消失
	部分血液学反应（PHR）	类似于完全缓解，但仍然存在少数幼稚细胞（原始细胞、早幼粒细胞、中幼粒细胞），或仍然存在脾大，但较基线相比，缩小 50% 以上，存在轻度血小板增多
细胞遗传学缓解（CyR）	完全细胞遗传学反应（CCyR）	至少检查 20 个有丝分裂中期相，见不到 Ph 染色体
	部分细胞遗传学反应（PCyR）	分裂相中 Ph 阳性细胞占 1% ~35%
	微小细胞遗传学反应（minor CyR）	分裂相中 Ph 阳性细胞占 36% ~90%
分子学缓解（MR）	完全分子学反应（CMR）	无法检测到 BCR-ABL 转录本
	主要分子学反应（MMR）	BCR-ABL 的 mRNA 转录本较基线下降 3 个数量级或以上

表 6-9-6　我国 IM 疗效标准

	满 3 个月	满 6 个月	满 12 个月	满 18 个月	任意时间
治疗失败	<CHR	无 CyR	<PCyR	<CCyR	丧失 HR；丧失 CyR；出现高水平的 IM 耐药突变；Ph^+克隆演变
治疗有效	CHR	Minor CyR	PCyR	CCyR	

IM 治疗失败时需进行 *BCR-ABL* 基因突变的分析，治疗失败的患者可以选用第二代 TKI，也可以进行异基因造血干细胞移植，对于具有 *T315I* 突变的 CML 患者，不适合 TKI 治疗，宜立即行异基因造血干细胞移植或参加临床试验。

笔记

（三）干扰素

干扰素（interferon-α，IFN-α）是分子靶向药物出现之前的首选药物。目前用于不适合 TKI 和 allo-HSCT 的患者。常用剂量 300 万 ~ 500 万 U/(m^2·d)皮下或者肌肉注射，每周 3 ~ 7 次，坚持使用，推荐和小剂量阿糖胞苷合用，阿糖胞苷常用剂量 10 ~ 20mg/(m^2·d)，每个月连用 10 天。CCyR 率约为 13%，但有效者 10 年生存率可达 70%，约 50% 的有效者可以获得长期生存。主要副作用包括乏力、发热、头痛、纳差、肌肉骨骼酸痛等流感样症状和体重下降、肝功能异常等，可引起轻到中度的血细胞减少。预防性使用对乙酰氨基酚等能够减轻流感样症状。

（四）其他药物治疗

1. 羟基脲（hydroxyurea，HU） 细胞周期特异性化疗药，起效快，用药后两三天白细胞即下降，停药后又很快回升。常用剂量为 3g/d，分 2 次口服，待白细胞减至 20×10^9/L 左右时，剂量减半。降至 10×10^9/L 时，改为小剂量（0.5 ~ 1g/d）维持治疗。需经常检查血象，以便调节药物剂量。耐受性好，单独应用 HU 的 CP 患者中位生存期约为 5 年。单独应用 HU 目前限于高龄、具有并发症、TKI 和 IFN-α 均不耐受的患者以及用于高白细胞淤滞时的降白细胞处理。

2. 其他药物 包括阿糖胞苷（cytarabine，Ara-C）、高三尖杉酯碱（homoharringtonine，HHT）、砷剂、白消安等。

（五）异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）

是唯一可治愈 CML 的方法。随着移植技术的进步，CP 患者全相合 allo-HSCT 术后 5 年 OS 可达 80%，allo-HSCT 治疗 CML CP 的治疗相关死亡率已经下降到 10% 以下。但由于 allo-HSCT 相关毒性，自 IM 应用以来，患者如有移植意愿以及具备以下条件，方考虑选择 allo-HSCT：新诊断的儿童和青年；依据年龄、脾脏大小、血小板计数和原始细胞数等综合的疾病进展风险预测可能性高者，并具有全相合供者的年轻患者；TKI 治疗失败或者不耐受的患者。

进展期 CML 的治疗如下。

AP 和 BC 统称为 CML 的进展期。CML 进入进展期之后，需要评估患者的细胞遗传学、分子学 *BCR-ABL* 水平以及 *BCR-ABL* 的突变。AP 患者，如果既往未使用过 TKI 治疗，可以采用加量的一代或者二代 TKI（IM 600 ~ 800mg/d 或尼洛替尼 800mg/d 或达沙替尼 140mg/d）使患者回到 CP，立即行 allo-HSCT 治疗。BC 患者，明确急变类型后，可以在加量的 TKI 基础上，加以联合化疗方案使患者回到 CP 后，立即行 allo-HSCT 治疗。Allo-HSCT 干细胞来源不再受限于全相合供体，可以考虑行亲缘单倍体移植。移植后需辅以 TKI 治疗以减少复发，并可以行预防性供体淋巴细胞输注以增加疗效。移植后的复发可以通过供体淋巴细胞输注联合或不联合 TKI 治疗重新获得缓解。

进展期 CML 总体预后不佳，明显不如 CP 的移植效果，TKI 可以改善移植预后。有报道称 TKI 联合 allo-HSCT 治疗进展期 CML，3 年 OS 达 59%。

除 allo-HSCT 外，进展期 CML 还可采用单用 TKI，联合化疗，干扰素治疗或其他治疗，疗效有限且不能持久。

【预后】

TKI 出现前 CML CP 患者中位生存期约 39 ~ 47 个月，3 ~ 5 年内进入 BC 终末期，少数患者 CP 可延续 10 ~ 20 年。影响 CML 预后的因素包括：患者初诊时的风险评估；疾病治疗的方式；病情的演变。干扰素治疗的 OS 较化疗有所提高，对干扰素的反应对预后有预示作用。TKI 应用以来，生存期显著延长。随着移植技术的进步，allo-HSCT 治疗 CML CP 的患者生存率明显提高；治疗进展期患者疗效不如 CP 患者，但联合 TKI 后疗效提高。

第四节 慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病（CLL）是一种进展缓慢的 B 淋巴细胞增殖性肿瘤，以外周血、骨髓、脾

笔记

脏和淋巴结等淋巴组织中出现大量克隆性 B 淋巴细胞为特征。这类细胞形态上类似成熟淋巴细胞，但是一种免疫学不成熟的、功能异常的细胞。CLL 均起源于 B 细胞，病因及发病机制尚未明确。本病在西方国家是最常见的成人白血病，而在我国、日本及东南亚国家较少见。

【临床表现】

本病多见于 50 岁以上患者，男女比例约为 2∶1。起病缓慢，多无自觉症状。许多患者在常规体检或因其他疾病就诊时才被发现。有症状者早期可表现为乏力、疲倦，而后出现食欲减退、消瘦、低热、盗汗等。60% ~80% 的患者有淋巴结肿大，多见于头颈部、锁骨上、腋窝及腹股沟。肿大淋巴结一般为无痛性，中等硬度，无粘连，随病程进展可逐渐增大或融合。CT 扫描可发现纵隔、腹膜后、肠系膜淋巴结肿大。肿大的淋巴结可压迫气管、上腔静脉、胆道或输尿管而出现相应症状。半数以上患者有轻至中度的脾大，肝大多为轻度，胸骨压痛少见。晚期患者可出现贫血、血小板减少和粒细胞减少，常易并发感染。由于免疫功能失调，常并发自身免疫性疾病，如自身免疫性溶血性贫血（AIHA）、免疫性血小板减少性紫癜（ITP）等。部分患者可转化为幼淋巴细胞白血病（PLL）、Richter 综合征（转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤等），或继发第二肿瘤。

【实验室检查】

（一）血象

以淋巴细胞持续性增多为主要特征。白细胞 $>10\times10^9/L$，淋巴细胞比例 $\geq50\%$，淋巴细胞绝对值 $\geq5\times10^9/L$（至少持续 3 个月）。大多数患者的白血病细胞形态与成熟小淋巴细胞类同，胞质少，胞核染色质呈凝块状。少数患者细胞形态异常，胞体较大，不成熟，胞核有深切迹（Reider 细胞）。偶可见原始淋巴细胞。中性粒细胞比值降低。随病情进展，可出现血小板减少和贫血。

（二）骨髓象

有核细胞增生明显活跃或极度活跃，淋巴细胞 $\geq40\%$，以成熟淋巴细胞为主。红系、粒系及巨核系细胞增生受抑，至晚期可明显减少。伴有溶血时，幼红细胞可代偿性增生。

（三）免疫学检查

淋巴细胞具有单克隆性，呈现 B 细胞免疫表型特征。细胞膜表面免疫球蛋白（sIg）为弱阳性表达，多为 IgM 或 IgM 和 IgD 型，呈 κ 或 λ 单克隆轻链型；小鼠玫瑰花结试验阳性；CD5、CD19、CD79α、CD23 阳性；CD20、CD22、CD11c 弱阳性；FMC7、CD79β 阴性或弱阳性；CD10、cyclinD1 阴性。CLL 缺乏特异性标记，可应用免疫表型的积分系统来进行鉴别。患者中 60% 有低 γ 球蛋白血症，20% 抗人球蛋白试验阳性，8% 出现 AIHA。

（四）染色体

常规显带 1/3 ~1/2 的患者有克隆性核型异常。由于 CLL 细胞有丝分裂相较少，染色体异常检出率低，间期荧光原位杂交（FISH）技术能明显提高检出率，可检测到 >80% 的患者存在染色体异常。如 13q14 缺失（50%）、12 号染色体三体（20%）、11q22 ~23 缺失、17p13 缺失和 6q 缺失等。单纯 13q14 缺失提示预后良好，12 号染色体三体和正常核型预后中等，17p13 及 11q22 ~23 缺失预后差。

（五）基因突变

50% ~60% 的 CLL 发生免疫球蛋白重链可变区（IgVH）基因体细胞突变，IgVH 突变发生于经历了抗原选择的记忆 B 细胞（后生发中心），此类病例生存期长；无 IgVH 突变者，起源于未经抗原选择的原始 B 细胞（前生发中心）。无 IgVH 突变的 CLL 细胞多数高表达 CD38、ZAP70，均与不良预后相关。约 10% ~15% 的 CLL 存在 *p53* 基因突变（该基因位于 17p13），与疾病进展有关，对治疗有抵抗，生存期短。

【诊断与鉴别诊断】

结合临床表现，外周血中单克隆性淋巴细胞持续性 $>5\times10^9/L$，骨髓中成熟小淋巴细胞 $\geq40\%$ 以及免疫学表型特征，可以作出诊断。但需与下列疾病相鉴别。

笔记

（一）病毒感染引起的反应性淋巴细胞增多症

淋巴细胞增多呈多克隆性和暂时性，淋巴细胞计数随感染控制可逐步恢复正常。

（二）淋巴瘤细胞白血病

侵犯骨髓的小B细胞淋巴瘤（如滤泡淋巴瘤，套细胞淋巴瘤，脾边缘区淋巴瘤等）与CLL易混淆，前者除具有原发病淋巴瘤的病史外，细胞形态学、淋巴结及骨髓病理、免疫表型特征及细胞遗传学与CLL不同。

（三）幼淋巴细胞白血病（PLL）

多见老年患者，白细胞数增高，脾大明显，淋巴结肿大较少，外周血和骨髓涂片可见较多的（>55%）带核仁的幼稚淋巴细胞。PLL细胞高表达FMC7、CD22和SmIg，CD5阴性。小鼠玫瑰花结试验阴性。幼稚淋巴细胞<55%、>10%的CLL称为CLL伴幼淋细胞增多（CLL/PL）。

（四）毛细胞白血病（HCL）

多数为全血细胞减少伴脾大，淋巴结肿大不常见，易于鉴别。但少数患者白细胞升高达$(10\sim30)\times10^9/L$。外周血及骨髓中可见“毛细胞”，即有纤毛状胞质突出物的HCL细胞，抗酒石酸的酸性磷酸酶染色反应阳性，CD5阴性、高表达CD25、CD11c和CD103。

【临床分期】

分期的目的在于帮助选择治疗方案及估计预后。常用分期标准包括Rai和Binet分期（表6-9-7）。

表6-9-7 Rai和Binet分期

分期	标准	中位存活期
Rai分期		
0	血和骨髓中淋巴细胞增多	>150月
Ⅰ	0+淋巴结肿大	101月
Ⅱ	Ⅰ+脾脏肿大、肝脏肿大或肝脾均大	>71月
Ⅲ	Ⅱ+贫血（Hb<110g/L）	19月
Ⅳ	Ⅲ+血小板减少	19月
Binet分期		
A	血和骨髓中淋巴细胞增多，<3个区域的淋巴组织肿大*	>10年
B	血和骨髓中淋巴细胞增多，≥3个区域的淋巴组织肿大	7年
C	与B期相同外，尚有贫血（Hb：男性<110g/L，女性<100g/L）或血小板减少（$<100\times10^9/L$）	2年

注：*5个区域包括头颈部、腋下、腹股沟、脾、肝；肝、脾肿大专指体检阳性

【治疗】

根据临床分期、症状和疾病活动情况而定。CLL为慢性惰性病程，随访结果表明早期治疗并不能延长患者生存期，早期（Rai 0～Ⅱ期或Binet A期）患者无需治疗，定期复查即可。出现下列情况之一说明疾病高度活动，应开始治疗：①体重减少≥10%、极度疲劳、发热（38℃）>2周、盗汗；②进行性脾肿大或脾区疼痛；③淋巴结进行性肿大或直径>10cm；④进行性外周血淋巴细胞增多，2个月内增加>50%，或倍增时间<6个月；⑤出现自身免疫性血细胞减少，糖皮质激素治疗无效；⑥骨髓进行性衰竭；贫血和（或）血小板减少进行性加重。在疾病进展期（Ⅲ、Ⅳ期或C期），却无疾病进展表现者，有时也可“观察和等待”。

既往CLL治疗多为姑息性，以减轻肿瘤负荷、改善症状为主要目的。近来发现，治疗后获得完全缓解（CR）的患者生存期较部分缓解和无效者长，因此治疗应致力于提高CR率，并尽可能

笔记

清除微小残留病。

（一）化学治疗

1. 烷化剂 苯丁酸氮芥(chlorambucil,CLB)有连续和间断两种用法。连续用药剂量为4～8mg/(m^2·d),连用4～8周。根据血象调整剂量,以防骨髓过度抑制。间断用药总量0.4～0.8mg/kg,1天或分4天口服,根据骨髓恢复情况,每2～4周重复一次。对初治CLL,该药CR率不足10%,总治疗反应率50%～60%。目前多用于年龄较大、不能耐受其他药物化疗或有并发症的患者以及维持治疗。另一种烷化剂环磷酰胺,疗效与CLB相当,组成COP或CHOP方案并不优于单药。苯达莫司汀(bendamustine)是一种新型烷化剂,兼具有抗代谢功能和烷化剂作用,单药治疗CLL,不论是初治或复发难治性患者,均显示了较高的CR率和治疗反应率。

2. 嘌呤类似物 氟达拉滨(fludarabine,Flu)用量一般为25～30mg/(m^2·d),连续3天或5天,每4周重复一次。CR率达20%～30%,总反应率约60～80%,中位缓解期约是CLB的2倍,但两者总生存期无差异。烷化剂耐药者换用Flu仍有效。嘌呤类似物联合烷化剂,如Flu联合环磷酰胺(FC方案),优于单用Flu,能有效延长初治CLL的无进展生存期,也可用于治疗难治复发CLL。

3. 糖皮质激素 主要用于合并自身免疫性血细胞减少时的治疗,一般不单独应用,但大剂量甲泼尼龙对难治性CLL,尤其是17p缺失患者有较高的治疗反应率。

（二）免疫治疗

利妥昔单抗(rituximab)是人鼠嵌合型抗CD20单克隆抗体,因CLL细胞表面CD20表达较少、血浆中存在可溶性CD20分子,利妥昔单抗在CLL患者体内清除过快,需加大剂量或密度才能有效。与阿仑单抗相比,利妥昔单抗潜在的免疫抑制作用较弱。

（三）化学免疫治疗

利妥昔单抗可以增强嘌呤类似物的抗肿瘤活性,其联合Flu的CR率和生存率高于单用Flu。FC联合利妥昔单抗(FCR方案)治疗初治CLL,CR率可高达70%,总治疗反应率>90%,40%以上CR患者经PCR检测未发现微小残留病,是目前初治CLL获得的最佳治疗反应。

（四）造血干细胞移植

CLL患者年龄较大,多数不适合移植治疗。预后较差的年轻患者可作为二线治疗。在缓解期行自体干细胞移植(auto-SCT),效果优于传统化疗,部分患者微小残留病可转阴,但易复发。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可使部分患者长期存活甚至治愈。常规移植的相关并发症多,非清髓性移植(NST)可降低CLL移植相关死亡率,延长生存期。

（五）并发症治疗

因低γ球蛋白血症、中性粒细胞缺乏及老龄,CLL患者极易感染,严重感染常为致死原因,应积极治疗。反复感染者可静脉输注免疫球蛋白。并发AIHA或ITP者可用糖皮质激素治疗,无效且脾大明显者,可考虑切脾。有明显淋巴结肿大或巨脾、局部压迫症状明显者,在化疗效果不理想时,也可考虑放射治疗。

【预后】

CLL是一种异质性疾病,病程长短不一,有的长达十余年,有的不足2～3年,多死于骨髓衰竭导致的严重贫血、出血或感染。CLL临床尚可发生转化,预后更为不良,如Richter综合征、幼淋巴细胞白血病等。不到1%的CLL向ALL转化。

（吴德沛）

笔记

第十章 淋巴瘤

淋巴瘤(lymphoma)起源于淋巴结和淋巴组织,其发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶变有关,是免疫系统的恶性肿瘤。

按组织病理学改变,淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma,HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)两大类。淋巴瘤是最早发现的血液系统恶性肿瘤之一。1832年Thomas Hodgkin报告了一种淋巴结肿大合并脾大的疾病,33年后Wilks以霍奇金病(HD)命名此种疾病。1898年发现Reed-Sternberg细胞(R-S细胞),明确了HD病理组织学特点。HD现称为霍奇金淋巴瘤(HL)。1846年Virchow从白血病中区分出一种称为淋巴瘤或淋巴肉瘤(lymphosarcoma)的疾病,1871年Billroth又将此病称为恶性淋巴瘤(malignant lymphoma),现在将此种疾病称之为非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

我国淋巴瘤的总发病率男性为1.39/10万,女性为0.84/10万,发病率明显低于欧美各国及日本。我国淋巴瘤的死亡率为1.5/10万,排在恶性肿瘤死亡原因的第11~13位。

【病因和发病机制】

一般认为感染及免疫因素起重要作用,理化因素及遗传因素等也有不可忽视的作用。病毒学说颇受重视。

用荧光免疫法检查HL患者的血清,可发现部分患者有高效价抗Epstein-Barr(EB)病毒抗体。HL患者的淋巴结在电镜下可见EB病毒颗粒。在20% HL的R-S细胞中也可找到EB病毒。EB病毒也可能是移植后淋巴瘤和AIDS相关淋巴瘤的病因。Burkitt淋巴瘤有明显的地方流行性。非洲儿童Burkitt淋巴瘤组织传代培养中分离出EB病毒;80%以上的患者血清中EB病毒抗体滴定度明显增高,而非Burkitt淋巴瘤患者滴定度增高者仅占14%;普通人群中滴定度高者发生Burkitt淋巴瘤的机会也明显增多,提示EB病毒可能是Burkitt淋巴瘤的病因。

日本的成人T细胞白血病/淋巴瘤有明显的家族集中趋势,且呈地区性流行。20世纪70年代后期,一种反转录病毒——人类T淋巴细胞病毒Ⅰ型(HTLV-I)被证明是成人T细胞白血病/淋巴瘤的病因(见本篇第九章)。另一种反转录病毒HTLV-Ⅱ近来被认为与T细胞皮肤淋巴瘤(蕈样肉芽肿)的发病有关。Kaposi肉瘤病毒(human herpes virus-8)也被认为是原发于体腔淋巴瘤的病因。边缘区淋巴瘤合并HCV感染,经干扰素和利巴韦林治疗HCV RNA转阴时,淋巴瘤可获得部分或完全缓解。

幽门螺杆菌抗原的存在与胃黏膜相关性淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤(胃MALT淋巴瘤)发病有密切的关系,抗幽门螺杆菌治疗可改善其病情,幽门螺杆菌可能是该类淋巴瘤的病因。

免疫功能低下也与淋巴瘤的发病有关。遗传性或获得性免疫缺陷患者伴发淋巴瘤者较正常人为多,器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者,其中1/3为淋巴瘤。干燥综合征患者中淋巴瘤的发病率比一般人高。

第一节 霍奇金淋巴瘤

HL主要原发于淋巴结,特点是淋巴结进行性肿大,典型的病理特征是R-S细胞存在于不同类型反应性炎细胞的特征背景中,并伴有不同程度纤维化。我国患者的发病率明显低于欧美国家,约占淋巴瘤的8%~11%,而后者占25%。欧美国家HL发病年龄呈双峰:第一个发病高峰年龄在15~30岁的青壮年,第二个峰在55岁以上。

笔记

【病理和分型】

目前采用2001年世界卫生组织(WHO)的淋巴造血系统肿瘤分类,分为结节性淋巴细胞为主型HL和经典HL两大类。结节性淋巴细胞为主型占HL的5%,经典型占HL的95%。显微镜下的特点是在炎症细胞背景下散在肿瘤细胞,即R-S细胞及其变异型细胞,R-S细胞的典型表现为巨大双核和多核细胞,直径为25~30μm,核仁巨大而明显,可伴毛细血管增生和不同程度的纤维化。在国内,经典HL中混合细胞型(MCHL)最为常见,其次为结节硬化型(NSHL)、富于淋巴细胞型(LRHL)和淋巴细胞削减型(LDHL)。几乎所有的HL细胞均来源于B细胞,仅少数来源于T细胞。

(一)结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)

95%以上为结节性,镜下以单一小淋巴细胞增生为主,其内散在大瘤细胞(呈爆米花样)。免疫学表型为大量$CD20^+$的小B细胞,形成结节或结节样结构。结节中有$CD20^+$的肿瘤性大B细胞称作淋巴和组织细胞(L/H型R-S细胞),几乎所有病例中L/H细胞呈$CD20^+$、$CD79a^+$、$bcl6^+$、$CD45^+$、$CD75^+$,约一半病例上皮细胞膜抗原阳性(EMA^+),免疫球蛋白轻链和重链常呈阳性,不表达CD15和CD30。

(二)经典霍奇金淋巴瘤(CHL)

1. 结节硬化型 约20%~40%的R-S细胞通常表达CD20,CD15和CD30。光镜下具有双折光胶原纤维束分隔,病变组织呈结节状和"腔隙型"R-S细胞三大特点。

2. 富于淋巴细胞型 大量成熟淋巴细胞,R-S细胞少见。

3. 混合细胞型 可见嗜酸粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、原纤维细胞等,在多种细胞成分中出现多个R-S细胞伴坏死。免疫组化瘤细胞CD30、CD15、PAX-5呈阳性,可有IgH或TCR基因重排。

4. 淋巴细胞消减型 淋巴细胞显著减少,大量R-S细胞,可有弥漫性纤维化及坏死灶。

【临床表现及分期】

(一)临床表现

多见于青年,儿童少见。

1. 淋巴结肿大 首发症状常是无痛性颈部或锁骨上淋巴结进行性肿大(占60%~80%),其次为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动,也可互相粘连,融合成块,触诊有软骨样感觉。

2. 淋巴结外器官受累 表现为少数HL患者可浸润器官组织或因深部淋巴结肿大压迫,引起各种相应症状(见NHL)。

3. 全身症状 发热、盗汗、瘙痒及消瘦等全身症状较多见。30%~40%的HL患者以原因不明的持续发热为起病症状。这类患者一般年龄稍大,男性较多,常有腹膜后淋巴结累及。周期性发热(Pel-Ebstein热)约见于1/6的患者。可有局部及全身皮肤瘙痒,多为年轻女性。瘙痒可为HL的唯一全身症状。

4. 其他 5%~16%的HL患者发生带状疱疹。饮酒后引起的淋巴结疼痛是HL患者所特有,但并非每一个HL患者都是如此。

(二)临床分期

目前广泛应用的分期方法是在Rye会议(1965)的基础上,经Ann Arbor会议(1971)修订后确定的。Ann Arbor分期系统经过Cotswold修订(1989)后将霍奇金淋巴瘤分为Ⅰ~Ⅳ期。其中Ⅰ~Ⅳ期按淋巴结病变范围区分,脾和韦氏环淋巴组织分别记为一个淋巴结区域。结外病变定为Ⅳ期,包括骨髓、肺、骨或肝脏受侵犯。此分期方案NHL也参照使用。

Ⅰ期:单个淋巴结区域(Ⅰ)或局灶性单个结外器官(ⅠE)受侵犯。

Ⅱ期:在膈肌同侧的两组或多组淋巴结受侵犯(Ⅱ)或局灶性单个结外器官及其区域淋巴结

笔记

受侵犯，伴或不伴横膈同侧其他淋巴结区域受侵犯（ⅡE）。

注：受侵淋巴结区域数目应以脚注的形式标明（如$Ⅱ_3$）。

Ⅲ期：横膈上下淋巴结区域同时受侵犯（Ⅲ），可伴有局灶性相关结外器官（ⅢE）、脾受侵犯（ⅢS）或两者皆有（ⅢE+S）。

Ⅳ期：弥漫性（多灶性）单个或多个结外器官受侵犯，伴或不伴相关淋巴结肿大，或孤立性结外器官受侵犯伴远处（非区域性）淋巴结肿大。如肝或骨髓受累，即使局限也属Ⅳ期。

全身症状分组：分为A、B两组。凡无以下症状者为A组，有以下症状之一者为B组：

1. 不明原因发热大于38℃；
2. 盗汗；
3. 半年内体重下降10%以上。

累及的部位可采用下列记录符号：E，结外；X，直径10cm以上的巨块；M，骨髓；S，脾；H，肝；O，骨骼；D，皮肤；P，胸膜；L，肺。

【实验室检查】

（一）血液和骨髓检查

HL常有轻或中度贫血，部分患者嗜酸性粒细胞升高。骨髓被广泛浸润或发生脾功能亢进时，血细胞减少。骨髓涂片找到R-S细胞是HL骨髓浸润的依据，活检可提高阳性率。

（二）影像学及病理学检查

参照本章第二节。

【诊断和鉴别诊断】

参照本章第二节。

【治疗】

HL是一种相对少见但治愈率较高的恶性肿瘤。治疗上主要采用化疗加放疗的综合治疗。HL一般从原发部位向邻近淋巴结依次转移。20世纪70年代开始，扩大野照射成为早期HL的主要治疗方法，病变在膈上采用斗篷式，膈下采用倒“Y”字。1963年DeVita用MOPP方案化疗完全缓解率为80%，5年生存率达75%，长期无病生存率达50%，HL是第一种用化疗能治愈的恶性肿瘤。但是MOPP治疗延续3个月以上的患者第二肿瘤的发生率为3%～5%，不孕率高达50%。20世纪70年代提出了ABVD方案（表6-10-1），对比研究表明其缓解率和5年无病生存率均优于MOPP方案，所以ABVD已替代MOPP方案成为HL的首选化疗方案。

表6-10-1 霍奇金淋巴瘤的主要化疗方案

方案	药物	用法	备注
MOPP	（M）氮芥	4mg/(m^2·d)静注，第1天及第8天	如氮芥改为环磷酰胺600mg/m^2静注，即为COPP方案
	（O）长春新碱	1～2mg静注，第1天及第8天	
	（P）甲基苄肼	70mg/(m^2·d)口服，第1～14天	
	（P）泼尼松	40mg/d口服，第1～14天	疗程间休息2周
ABVD	（A）阿霉素	25mg/m^2	4种药均在第1及第15天静脉注射1次，疗程间休息2周
	（B）博莱霉素	10mg/m^2	
	（V）长春花碱	6mg/m^2	
	（D）甲氮咪胺	375mg/m^2	

（一）结节性淋巴细胞为主型

此型淋巴瘤多为ⅠA期，预后多良好。ⅠA期可单纯淋巴结切除等待观察或累及野照射20～30Gy，Ⅱ期以上同早期霍奇金淋巴瘤治疗。

笔记

（二）早期（Ⅰ、Ⅱ期）霍奇金淋巴瘤的治疗

给予适量全身化疗，而放疗趋向于降低放疗的总剂量，缩小照射野的范围。化疗采用 ABVD 方案。预后良好组 2～4 个疗程 ABVD+累及野放疗 30～40Gy；预后差组 4～6 个疗程 ABVD+累及野放疗 30～40Gy。

（三）晚期（Ⅲ、Ⅳ期）霍奇金淋巴瘤的治疗

6～8 个周期化疗，化疗前有大肿块或化疗后肿瘤残存应做放疗。ABVD 仍是首选治疗方案。化疗中进展或早期复发，应考虑挽救性高剂量化疗及造血干细胞移植。

（四）复发难治性霍奇金淋巴瘤的治疗

首程放疗后复发可采取常规化疗；化疗抵抗或不能耐受化疗，再分期为临床Ⅰ、Ⅱ期行放射治疗；常规化疗缓解后复发可行二线化疗或高剂量化疗及自体造血干细胞移植。

第二节 非霍奇金淋巴瘤

NHL 是一组具有不同的组织学特点和起病部位的淋巴瘤，易发生早期远处扩散。WHO 新分类将每一种淋巴瘤类型确定为独立疾病，2008 年提出了淋巴组织肿瘤分型新方案，该方案既考虑了形态学特点，也反映了应用单克隆抗体、细胞遗传学和分子生物学等新技术对淋巴瘤的新认识和确定的新病种，该方案包含了各种淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病（表 6-10-2）。

表 6-10-2 淋巴组织肿瘤 WHO（2008）分型

前驱肿瘤	成熟 B 细胞来源淋巴瘤	成熟 T/NK 细胞淋巴瘤
母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 谱系未定的急性白血病 急性未分化白血病 混合表型急性白血病，有/无重现性遗传学异常 前驱淋巴性肿瘤 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤，非特殊类型 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴重现性细胞遗传学异常 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤	慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 B-前淋巴细胞性白血病 脾边缘带淋巴瘤 毛细胞白血病 脾淋巴瘤/白血病，不能分类 淋巴浆细胞淋巴瘤 重链病 浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤 结外黏膜相关淋巴组织边缘带 B 细胞淋巴瘤（MALT 淋巴瘤） 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤 滤泡性淋巴瘤 结内边缘带 B 细胞淋巴瘤 套细胞淋巴瘤 弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），非特殊类型 T 细胞/组织细胞丰富的大 B 细胞淋巴瘤 原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤 原发皮肤 DLBCL，腿型 老年人 EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 Burkitt 淋巴瘤 介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤之间不能分类的 B 细胞淋巴瘤 介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤	T 前淋巴细胞白血病 T 大颗粒淋巴细胞白血病 慢性 NK 细胞淋巴增殖性疾病 侵袭性 NK 细胞白血病 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 EBV 相关的克隆性淋巴组织增殖性疾患（儿童） 结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型 肠病相关 T 细胞淋巴瘤 肝脾 T 细胞淋巴瘤 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 蕈样霉菌病 Sezary 综合征 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 外周 T 细胞淋巴瘤，非特殊类型 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤 ALK 阴性间变性大细胞淋巴瘤

笔记

以下是WHO(2008)分型方案中较常见的淋巴瘤亚型：

1. 弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)　是非霍奇金淋巴瘤中最常见的一种类型，约占35%～40%。DLBCL分为三大类：非特指型、可确定的亚型和其他大B细胞型。多数为原发DLBCL，也可以由惰性淋巴瘤进展或转化而来。经过以蒽环类药物为基础的化疗，有超过70%的DLBCL获得缓解，但最终只有50%～60%的患者获得长期无病生存。近年来，应用新的药物，如抗CD20单克隆抗体，或对预后不良的患者给予强化疗，明显改善了这类患者的预后。

2. 边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)　边缘区指淋巴滤泡及滤泡外套之间的结构，从此部位发生的淋巴瘤系B细胞来源，属于“惰性淋巴瘤”的范畴。按累及部位不同，可分为3种亚型：①结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤(MALT)：是发生在结外淋巴组织边缘区的淋巴瘤，可有t(11;18)，进一步可分为胃MALT和非胃MALT淋巴瘤；②脾B细胞边缘区淋巴瘤：临床表现为贫血和脾大，淋巴细胞增多，伴或不伴绒毛状淋巴细胞；③淋巴结边缘区淋巴瘤：是发生在淋巴结边缘区的淋巴瘤，由于其细胞形态类似单核细胞，亦称为“单核细胞样B细胞淋巴瘤”。

3. 滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)　系生发中心淋巴瘤，为B细胞来源，$CD10^+$，$bcl\text{-}6^+$，$bcl\text{-}2^+$，伴t(14;18)。多见老年发病，常有脾和骨髓累及，属于“惰性淋巴瘤”，化疗反应好，但不能治愈，病程长，反复复发或转成侵袭性。

4. 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)　来源于滤泡外套$CD5^+$的B细胞，常有t(11;14)，表达*bcl*-1。临床上老年男性多见，占NHL的5%。本型发展迅速，中位存活期2～3年，属侵袭性淋巴瘤，化疗完全缓解率较低。

5. Burkitt淋巴瘤/白血病(Burkitt lymphoma/Leukemia, BL)　由形态一致的小无裂细胞组成。细胞大小介于大淋巴细胞和小淋巴细胞之间，胞质有空泡，核仁圆，侵犯血液和骨髓时即为急性淋巴细胞白血病L_3型。$CD20^+$，$CD22^+$，$CD5^-$。t(8;14)与*myc*基因重排有诊断意义，增生极快，是严重的侵袭性NHL。在流行区儿童多见，颌骨累及是其特点；在非流行区，病变主要累及回肠末端和腹部脏器。

6. 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angi-immmunoblastic T cell lymphoma, AITL)　是一种侵袭性T细胞淋巴瘤，占非霍奇金淋巴瘤的2%。好发于老年人，临床表现为发热，淋巴结肿大，Coombs试验阳性，伴多株高免疫球蛋白血症。预后较差，传统化疗和大剂量化疗加造血干细胞移植等治疗方法对于AITL预后改善的价值有限。

7. 间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)　属于侵袭性非霍奇金淋巴瘤，占非霍奇金淋巴瘤的2%～7%。好发于儿童。瘤细胞形态大小不一，可类似R-S细胞，有时可与霍奇金淋巴瘤和恶性组织细胞病混淆。细胞呈$CD30^+$，常有t(2;5)染色体异常，ALK基因阳性。免疫表型可为T细胞型，临床发展迅速。

8. 外周T细胞淋巴瘤(非特指型)(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)　是指起源于成熟的(胸腺后)T细胞和NK细胞的一组异质性较大的恶性肿瘤。呈侵袭性，预后不良。

9. 蕈样肉芽肿/Sézary综合征(mycosis fungoides/Sézary syndrome, MF/SS)　常见为蕈样肉芽肿，侵及末梢血液者称为Sézary综合征。临床属惰性淋巴瘤类型。增生的细胞为成熟的辅助性T细胞，呈$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^-$。

【临床表现】

无痛性进行性的淋巴结肿大或局部肿块是淋巴瘤共同的临床表现，NHL具有以下特点：①全身性。淋巴结和淋巴组织遍布全身且与单核-巨噬细胞系统、血液系统相互沟通，故淋巴瘤可发生在身体的任何部位。其中淋巴结、扁桃体、脾及骨髓是最易受到累及的部位。常伴全身症状。②多样性。组织器官不同，受压迫或浸润的范围和程度不同，引起的症状也不同。③随年龄增长而发病增多，男较女为多；除惰性淋巴瘤外，一般发展迅速。④NHL对各器官的压迫和

笔记

浸润较 HL 多见，常以高热或各器官、系统症状为主要临床表现：咽淋巴环病变可有吞咽困难、鼻塞、鼻出血及颌下淋巴结肿大。胸部以肺门及纵隔受累最多，半数有肺部浸润或胸腔积液，可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫综合征等。累及胃肠道的部位以回肠为多，其次为胃，临床表现有腹痛、腹泻和腹部包块，常因肠梗阻或大量出血施行手术而确诊。肝大、黄疸仅见于较晚期病例，原发于脾的 NHL 较少见。腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管，引起肾盂积水。肾损害主要为肾肿大、高血压、肾功能不全及肾病综合征。中枢神经系统病变累及脑膜、脊髓为主。硬膜外肿块可导致脊髓压迫症。骨骼损害以胸椎、腰椎最常见。表现为骨痛，腰椎或胸椎破坏，脊髓压迫症等。约 20% 的 NHL 患者在晚期累及骨髓，发展成淋巴瘤白血病。皮肤受累表现为肿块、皮下结节、浸润性斑块、溃疡等。

【实验室检查和特殊检查】

（一）血液和骨髓检查

NHL 白细胞数多正常，伴有淋巴细胞绝对或相对增多。部分患者的骨髓涂片中可找到淋巴瘤细胞。晚期发生淋巴瘤细胞白血病时，可呈现白血病样血象和骨髓象。

（二）化验检查

疾病活动期有血沉增速，血清乳酸脱氢酶升高提示预后不良。如血清碱性磷酸酶活力或血钙增加，提示病变累及骨骼。B 细胞 NHL 可并发抗人球蛋白试验阳性或阴性的溶血性贫血，少数可出现单株 IgG 或 IgM，中枢神经系统累及时脑脊液中蛋白升高。

（三）影像学检查

诊断淋巴瘤不可缺少的影像学检查包括 B 超、CT、MRI 及 PET/CT。

1. 浅表淋巴结的检查　B 超检查和放射性核素显像，可以发现体检时触诊的遗漏。

2. 纵隔与肺的检查　胸部摄片可了解纵隔增宽、肺门增大、胸水及肺部病灶等情况，胸部 CT 可确定纵隔与肺门淋巴结肿大。

3. 腹腔、盆腔淋巴结的检查　CT 是腹部检查的首选方法，CT 阴性而临床上怀疑淋巴结肿大时，可考虑做下肢淋巴造影。B 超检查的准确性不及 CT，重复性差，受肠气干扰较严重，但在无 CT 设备时仍不失为一种较好的检查方法。

4. 肝、脾的检查　CT、B 超、放射性核素显像及 MRI 只能查出单发或多发结节，对弥漫性浸润或粟粒样小病灶难以发现。一般认为有两种以上影像学诊断同时显示实质性占位病变时，才能确定肝、脾受累。

5. 正电子发射计算机体层显像 CT（PET/CT）　可以显示淋巴瘤病灶及部位。是一种根据生化影像来进行肿瘤定性定位的诊断方法。目前已把 PET/CT 作为评价淋巴瘤疗效的重要指标。

（四）病理学检查

选取较大的淋巴结，完整地取出，避免挤压，切开后在玻片上作淋巴结印片，然后置固定液中。淋巴结印片 Wright 染色后做细胞病理形态学检查，固定的淋巴结经切片和 HE 染色后做组织病理学检查。深部淋巴结可依靠 B 超或 CT 引导下穿刺活检，做细胞病理形态学检查。对切片进行免疫组化染色进一步确定淋巴瘤亚型。

免疫酶标和流式细胞仪测定淋巴瘤细胞的分化抗原，对 NHL 的细胞表型分析，可为淋巴瘤进一步分型诊断提供依据。细胞分裂中期的染色体显带检查对 NHL 某些类型的亚型诊断有帮助。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

进行性、无痛性淋巴结肿大者，应做淋巴结印片及病理切片或淋巴结穿刺物涂片检查。疑诊皮肤淋巴瘤时可做皮肤活检及印片。伴有血细胞数量异常、血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病

笔记

变时,可做骨髓活检和涂片寻找 R-S 细胞或 NHL 细胞,了解骨髓受累的情况。根据组织病理学检查结果,作出淋巴瘤的诊断和分类分型诊断。应采用单克隆抗体、细胞遗传学和分子生物学技术,按 WHO(2008)的淋巴组织肿瘤分型标准(表 6-10-2)分型。

(二)分期诊断

根据组织病理学作出淋巴瘤的诊断和分类分型诊断后,还需根据淋巴瘤的分布范围,按照 Ann Arbor(1971 年)提出的 HL 临床分期方案分期。

(三)鉴别诊断

1. 与其他淋巴结肿大疾病相区别 局部淋巴结肿大需排除淋巴结炎和恶性肿瘤转移。结核性淋巴结炎多局限于颈的两侧,可彼此融合,与周围组织粘连,晚期由于软化、溃破而形成窦道。

2. 以发热为主要表现的淋巴瘤 与结核病、败血症、结缔组织病、坏死性淋巴结炎和恶性组织细胞病等鉴别。

3. 结外淋巴瘤 与相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。

4. R-S 细胞 对 HL 的病理组织学诊断有重要价值,但近年报道 R-S 细胞可见于传染性单核细胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤。因此在缺乏 HL 的其他组织学改变时,单独见到 R-S 细胞不能确诊 HL。

【治疗】

非霍奇金淋巴瘤多中心发生的倾向使其临床分期的价值和扩大照射的治疗作用不如 HL,决定了其治疗策略应以化疗为主。

(一)以化疗为主的化、放疗结合的综合治疗

1. 惰性淋巴瘤 B 细胞惰性淋巴瘤包括小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤等。T 细胞惰性淋巴瘤指蕈样肉芽肿/Sézary 综合征。惰性淋巴瘤发展较慢,化、放疗有效,但不易缓解。Ⅰ期和Ⅱ期放疗或化疗后存活可达 10 年,部分患者有自发性肿瘤消退,故主张观察和等待的姑息治疗原则。如病情有所进展,可用苯丁酸氮芥或环磷酰胺口服单药治疗。

Ⅲ期和Ⅳ期患者化疗后虽会多次复发,但中位生存时间也可达 10 年,联合化疗可用 COP 方案或 CHOP 方案(表 6-10-3)。进展不能控制者可试用 FC(氟达拉滨、环磷酰胺)方案。

2. 侵袭性淋巴瘤 B 细胞侵袭性淋巴瘤包括原始 B 淋巴细胞淋巴瘤、原始免疫细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤等。T 细胞侵袭性淋巴瘤包括原始 T 淋巴细胞淋巴瘤,血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和周围性 T 细胞淋巴瘤等。

侵袭性淋巴瘤不论分期均应以化疗为主,对化疗残留肿块、局部巨大肿块或中枢神经系统累及者,可行局部放疗扩大照射(25Gy)作为化疗的补充。

CHOP 方案(表 6-10-3)为侵袭性 NHL 的标准治疗方案。CHOP 方案每 2~3 周为 1 个疗程,4 个疗程不能缓解,则应改变化疗方案。完全缓解后巩固 2 个疗程,但化疗不应少于 6 个疗程。长期维持治疗并无益处。本方案的 5 年无病生存率(PFS)达 41%~80%。

R-CHOP 方案,即化疗前加用利妥昔单抗(375mg/m^2),可获得更好的疗效,是 DLBCL 治疗的经典方案。近 10 年随访结果表明,8×R-CHOP 使 DLBCL 患者的总生存时间延长达 4.9 年。

血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤及 Burkitt 淋巴瘤进展较快,如不积极治疗,几周或几个月内即会死亡,应采用强烈的化疗方案予以治疗。大剂量环磷酰胺组成的化疗方案对 Burkitt 淋巴瘤有治愈作用,应考虑使用。

全身广泛播散的淋巴瘤有白血病倾向或已转化成白血病的患者,可试用治疗淋巴细胞白血病的化疗方案,如 VDLP 方案(见本篇第九章)。

笔记

表 6-10-3 非霍奇金淋巴瘤的常用联合化疗方案

方案及药物		剂量和用法
CHOP	环磷酰胺	750mg/m²,静脉滴注,第1天
2~3周为一个疗程	阿霉素	50mg/m²,静脉滴注,第1天
	长春新碱	1.4mg/m²,静注,第1天(最大剂量每次2mg)
	泼尼松	100mg/d,口服,第1~5天
R-CHOP	利妥昔单抗	375mg/m²,静脉滴注,第1天
2周或3周为一个疗程	环磷酰胺	750mg/m²,静脉滴注,第2天
	阿霉素	50mg/m²,静脉滴注,第2天
	长春新碱	1.4mg/m²,静注,第2天(最大剂量每次2mg)
	泼尼松	100mg/d,口服,第2~6天
EPOCH	依托泊苷	50mg/(m²·d),持续静脉滴注,第1~4天
2~3周为一个疗程	阿霉素	10mg/(m²·d),持续静脉滴注,第1~4天
	长春新碱	0.4mg/(m²·d),持续静脉滴注,第1~4天
	泼尼松	60mg/m²,每天2次口服,第1~5天
	环磷酰胺	750mg/(m²·d),静脉滴注,第5天
ESHAP	依托泊苷	40mg/(m²·d),静脉滴注2小时,第1~4天
3周为一个疗程	甲泼尼龙	500mg/(m²·d),静脉滴注,第1~4天
用于复发淋巴瘤	顺铂	25mg/(m²·d),静脉滴注,第1~4天
	阿糖胞苷	2g/m²,静脉滴注3小时,第5天

注:药物剂量仅供参考,需按具体情况酌情增减

难治复发者的解救方案:可选择ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(地塞米松、卡铂、高剂量阿糖胞苷)、MINE(异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷)、HyperCVAD/MTX-Ara-C等方案进行解救治疗。

(二)生物治疗

1. 单克隆抗体 NHL大部分为B细胞性,90%表达CD20。HL的淋巴细胞为主型也高密度表达CD20。凡CD20阳性的B细胞淋巴瘤,均可用CD20单抗(利妥昔单抗)治疗。每一周期化疗前应用可明显提高惰性或侵袭性B细胞淋巴瘤的完全缓解率及无病生存时间。B细胞淋巴瘤在造血干细胞移植前用利妥昔单抗做体内净化,可以提高移植治疗的疗效。

2. 干扰素 对蕈样肉芽肿等有部分缓解作用。

3. 抗幽门螺杆菌的药物 胃MALT淋巴瘤经抗幽门螺杆菌治疗后部分患者症状改善,淋巴瘤消失。

(三)HSCT

55岁以下、重要脏器功能正常、缓解期短、难治易复发的侵袭性淋巴瘤、4个CHOP方案能使淋巴结缩小超过3/4者,可行大剂量联合化疗后进行自体或异基因造血干细胞移植,以期最大限度地杀灭肿瘤细胞,取得较长期缓解和无病存活。

自体外周血干细胞移植用于淋巴瘤治疗时,移植物受淋巴瘤细胞污染的机会小,造血功能恢复快,并适用于骨髓受累或经过盆腔照射的患者。

(四)手术治疗

合并脾功能亢进者如有切脾指征,可行脾切除术以提高血象,为以后化疗创造有利条件。

【预后】

淋巴瘤的治疗已取得了很大进步,HL已成为化疗可治愈的肿瘤之一。

笔记

HL Ⅰ期与Ⅱ期5年生存率在90%以上，Ⅳ期为31.9%；有全身症状者较无全身症状者差；儿童及老年人的预后一般比中青年差；女性治疗的预后较男性好。

1993年ShiPP等提出了NHL的国际预后指数(international prognostic index，IPI)，将预后分为低危、低中危、高中危、高危四类(表6-10-4)。年龄大于60岁、分期为Ⅲ期或Ⅳ期、结外病变1处以上、需要卧床或生活需要别人照顾、血清LDH升高是5个预后不良的IPI，可根据病例具有的IPI数来判断NHL的预后。

表6-10-4 非霍奇金淋巴瘤的预后

预后	IPI数	CR率	2年生存率	5年生存率
低危	0~1	87%	84%	73%
低中危	2	67%	66%	50%
高中危	3	55%	54%	43%
高危	4~5	44%	34%	26%

(周 晋)

笔记

第十一章　浆细胞病

浆细胞病(plasma cell dyscrasia)系指浆细胞或产生免疫球蛋白的B淋巴细胞过度增殖所引起的一组疾病,血清或尿中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段为其特征。

本组疾病包括:①浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤(孤立性浆细胞瘤、髓外浆细胞瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病),原发性巨球蛋白血症,重链病(γ、α及μ),原发性淀粉样变性;②意义未明的单克隆免疫球蛋白血症。

本章将主要介绍意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、多发性骨髓瘤。

第一节　意义未明的单克隆免疫球蛋白血症

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是一种良性的单克隆免疫球蛋白病,约1/3患者可进展为骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变性或B细胞淋巴瘤。

本病特点是血中出现与多发性骨髓瘤相似的单克隆免疫球蛋白(M蛋白),但没有其他骨髓瘤相关的表现。50岁以上老年人多见,发病率随年龄增长而增高,男女无明显差别,病因不明。通常患者无明显临床症状,偶见神经损伤导致的麻木感或针刺样感觉。

实验室检查血清球蛋白可轻度增高,骨髓象可见浆细胞增高,一般<10%。影像学检查无骨质破坏。

本病一般无需治疗,但需对患者长期跟踪随访,观察临床症状及血清球蛋白水平。如果病情出现变化,需及时进行相关检查。本病需与结缔组织病、淋巴瘤、淀粉样变性、慢性淋巴细胞白血病和某些实体肿瘤鉴别。

第二节　多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病。骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),导致相关器官或组织损伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等。我国MM发病率约为1/10万,低于西方工业发达国家(约4/10万)。发病年龄大多在50~60岁之间,40岁以下者较少见,男女之比为3:2。

【病因和发病机制】

病因尚不明确。遗传、环境因素、化学物质、病毒感染、慢性炎症及抗原刺激等可能与骨髓瘤的发病有关。有学者认为人类8型疱疹病毒(human herpesvirus-8, HHV-8)参与了MM的发生。细胞因子白介素-6(IL-6)是促进B细胞分化成浆细胞的调节因子。进展性MM患者骨髓中IL-6异常升高,提示以IL-6为中心的细胞因子网络失调导致骨髓瘤细胞增生。

【临床表现】

(一)骨骼损害

骨髓瘤细胞在骨髓中增生,刺激由基质细胞衍变而来的成骨细胞过度表达IL-6,激活破

笔记

骨细胞，导致骨质疏松及溶骨性破坏。骨痛为常见症状，以腰骶部最多见，其次为胸背部、肋骨和下肢骨骼。活动或扭伤后剧痛者有自发性骨折的可能。单个骨骼损害称为孤立性浆细胞瘤。

（二）感染

正常多克隆免疫球蛋白及中性粒细胞减少，免疫力下降，容易发生各种感染，如细菌性肺炎和尿路感染，甚至败血症。病毒感染以带状疱疹多见。

（三）贫血

90%以上患者出现程度不一的贫血，部分患者以贫血为首发症状。贫血的发生与骨髓瘤细胞浸润抑制造血、肾功不全等有关。

（四）高钙血症

呕吐、乏力、意识模糊、多尿或便秘等。发生机制主要包括破骨细胞引起的骨再吸收和肾小球滤过率下降致钙的清除能力下降。

（五）肾功能损害

蛋白尿、管型尿和急、慢性肾衰竭。急性肾衰竭多因脱水、感染、静脉肾盂造影等引起。慢性肾衰竭的发病机制：①游离轻链（本周蛋白）被近曲小管吸收后沉积在上皮细胞胞质内，使肾小管细胞变性，功能受损，如蛋白管型阻塞，则导致肾小管扩张；②高血钙引起多尿以及少尿；③尿酸过多，沉积在肾小管，导致尿酸性肾病。

（六）高黏滞综合征

头昏、眩晕、眼花、耳鸣、手指麻木、冠状动脉供血不足、慢性心力衰竭、意识障碍甚至昏迷。血清中M蛋白增多，尤以IgA易聚合成多聚体，可使血液黏滞性过高，引起血流缓慢、组织淤血和缺氧。在视网膜、中枢神经和心血管系统尤为显著。

（七）出血倾向

鼻出血、牙龈出血和皮肤紫癜多见。出血的机制：①血小板减少，且M蛋白包在血小板表面，影响血小板的功能；②凝血障碍：M蛋白与纤维蛋白单体结合，影响纤维蛋白多聚化，M蛋白尚可直接影响因子Ⅷ的活性；③血管壁因素：高免疫球蛋白血症和淀粉样变性损伤血管壁。

（八）淀粉样变性和雷诺现象

少数患者，尤其是IgD型，可发生淀粉样变性，常见舌、腮腺肿大，心脏扩大，腹泻或便秘，皮肤苔藓样变，外周神经病变以及肝、肾功能损害等。如M蛋白为冷球蛋白，则引起雷诺现象。

（九）髓外浸润

①器官肿大：如淋巴结、肾、肝和脾肿大。②神经损害：胸、腰椎破坏压迫脊髓所致截瘫较常见，其次为神经根受累，脑神经瘫痪较少见；若出现多发性神经病变，则表现为双侧对称性远端感觉和运动障碍。如同时有多发性神经病变、器官肿大、内分泌病、单株免疫球蛋白血症和皮肤改变者，称为POEMS综合征。③髓外浆细胞瘤：孤立性病变位于口腔及呼吸道等软组织中。④浆细胞白血病：系骨髓瘤细胞浸润外周血所致，浆细胞超过2.0×10^9/L时即可诊断，大多属IgA型，其症状和治疗同其他急性白血病。

【实验室和其他检查】

（一）血象

多为正常细胞性贫血。血片中红细胞呈缗钱状（成串状）排列。白细胞总数正常或减少。晚期可见大量浆细胞。血小板计数多数正常，有时可减少。

（二）骨髓

骨髓中浆细胞异常增生，并伴有质的改变。骨髓瘤细胞大小形态不一，成堆出现，核内可见核仁1～4个，并可见双核或多核浆细胞。骨髓瘤细胞免疫表型$CD38^+$、$CD56^+$。

笔记

(三)血液生化检查

1. 单株免疫球蛋白血症的检查

(1) 蛋白电泳:血清或尿液在蛋白电泳时可见一浓而密集的染色带,扫描呈现基底较窄单峰突起的M蛋白。

(2) 免疫固定电泳:可确定M蛋白的种类并对骨髓瘤进行分型:①IgG型骨髓瘤约占52%,IgA型约占21%,轻链型约占15%,IgD型少见,IgE型及IgM型极罕见;②伴随单株免疫球蛋白的轻链,不是κ链即为λ链;③约1%的患者血清或尿中无M蛋白,称为不分泌型骨髓瘤。少数患者血中存在冷球蛋白。

(3) 血清免疫球蛋白定量测定:显示M蛋白增多,正常免疫球蛋白减少。

(4) 血清游离轻链检测:结合蛋白电泳和免疫固定电泳能提高多发性骨髓瘤和其他相关浆细胞疾病检测的敏感性。

2. 血钙、磷测定 因骨质破坏,出现高钙血症,血磷正常。本病的溶骨不伴成骨过程,通常血清碱性磷酸酶正常。

3. 血清 β_2 微球蛋白和血清白蛋白 β_2 微球蛋白由浆细胞分泌,与全身骨髓瘤细胞总数有显著相关性。血清白蛋白量与骨髓瘤生长因子IL-6的活性呈负相关。均可用于评估肿瘤负荷及预后。

4. C-反应蛋白(CRP)和血清乳酸脱氢酶(LDH) LDH与肿瘤细胞活动有关,CRP和血清IL-6呈正相关,故可反映疾病的严重程度。

5. 尿和肾功能 90%患者有蛋白尿,血清尿素氮和肌酐可增高。约半数患者尿中出现本周蛋白(Bence Jones protein)。本周蛋白的特点:①由游离轻链κ或λ构成,分子量小,可在尿中大量排出;②当尿液逐渐加温至45~60℃时,本周蛋白开始凝固,继续加热至沸点时重新溶解,再冷至60℃以下,又出现沉淀;③尿蛋白电泳时出现浓集区带。

(四)细胞遗传学

染色体的异常通常为免疫球蛋白重链区基因的重排。染色体异常包括del(13)、del(17)、t(4;14)、t(11;14)及1q21扩增。

(五)影像学检查

骨病变X线表现:①典型为圆形、边缘清楚如凿孔样的多个大小不等的溶骨性损害,常见于颅骨、盆骨、脊柱、股骨、肱骨等处;②病理性骨折;③骨质疏松,多在脊柱、肋骨和盆骨。为避免急性肾衰竭,应禁止对骨髓瘤患者进行X线静脉肾盂造影检查。CT和MRI对本病的诊断也有一定的价值。

【诊断标准、分型、分期与鉴别诊断】

(一)诊断标准

诊断MM主要指标为:①骨髓中浆细胞>30%;②活组织检查证实为骨髓瘤;③血清中有M蛋白:IgG>35g/L,IgA>20g/L或尿本周蛋白>1g/24h。次要指标为:①骨髓中浆细胞10%~30%;②血清中有M蛋白,但未达上述标准;③出现溶骨性病变;④其他正常的免疫球蛋白低于正常值的50%。诊断MM至少要有一个主要指标和一个次要指标,或者至少包括次要指标①和②在内的三条次要指标。有症状MM最重要的标准是终末器官的损害,包括贫血、高钙血症、溶骨损害、肾功能不全、高黏血症、淀粉样变性或者反复感染。

(二)分型

根据血清M成分的特点可把本病分为IgG、IgA、IgD、IgM、IgE型、轻链型、非分泌型以及双克隆或多克隆免疫球蛋白型8种类型,其中IgG型最常见,其次为IgA型。

(三)分期

笔记

确立多发性骨髓瘤的诊断和免疫球蛋白分型诊断后,应按国际分期系统(ISS)进行分期(表

6-11-1)，为判断预后和指导治疗提供依据。有肾功能损害者归入 B 组，肾功能正常者为 A 组。

表 6-11-1 国际分期系统(international staging system，ISS)

分期	分期的依据	中位生存时间
Ⅰ	血清 $β_2$ 微球蛋白<3.5mg/L，白蛋白≥35g/L	62 个月
Ⅱ	介于Ⅰ期和Ⅲ期之间	44 个月
Ⅲ	血清 $β_2$ 微球蛋白≥5.5mg/L	29 个月

（四）鉴别诊断

MM 须与下列疾病鉴别：

1. MM 以外的其他浆细胞病

(1) 巨球蛋白血症：因骨髓中浆细胞样淋巴细胞克隆性增生所致，M 蛋白为 IgM，无骨质破坏。

(2) 意义未明的单株免疫球蛋白血症(MGUS)：单株免疫球蛋白一般少于 10g/L，且历经数年而无变化，即无骨骼病变，骨髓中浆细胞不增多。血清 $β_2$ 微球蛋白正常。个别在多年后转化为骨髓瘤或巨球蛋白血症。

(3) 继发性单株免疫球蛋白增多症：偶见于慢性肝炎、自身免疫病、B 细胞淋巴瘤和白血病等，这些疾病均无克隆性骨髓瘤细胞增生。

(4) 重链病：免疫电泳发现 α、γ 或 μ 重链。

(5) 原发性淀粉样变性：病理组织学检查时刚果红染色阳性。

2. 反应性浆细胞增多症 可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等引起。反应性浆细胞一般不超过 15% 且无形态异常，免疫表型为 $CD38^+$、$CD56^-$ 且不伴有 M 蛋白，IgH 基因重排阴性。

3. 引起骨痛和骨质破坏的疾病 如骨转移癌、老年性骨质疏松症、肾小管性酸中毒及甲状旁腺功能亢进症等，因成骨过程活跃，常伴血清碱性磷酸酶升高。如查到原发病变或骨髓涂片找到成堆的癌细胞将有助于鉴别。

【治疗】

（一）治疗原则

无症状或无进展的 MM 患者可以观察，每 3 个月复查 1 次。有症状的 MM 患者应积极治疗。

（二）有症状 MM 患者的治疗

1. 化学治疗 有症状 MM 的初治为诱导化疗，常用的化疗方案见表 6-11-2。来那度胺是一种有效的沙利度胺类似物，与地塞米松联合用于治疗复发/难治性 MM。

表 6-11-2 骨髓瘤常用联合治疗方案

方案	药物	一般剂量	用法	说明
MPT	美法仑(马法兰)	4mg/(m^2·d)	口服共 7 天	每 4 周重复一次，至少半年
	泼尼松	40mg/(m^2·d)	口服共 7 天	
	沙利度胺	100mg/d	每天一次，连续半年	
VAD	长春新碱	0.4mg/d	静脉滴注共 4 天	每 4 周重复给药
	阿霉素	10mg/d	静脉滴注共 4 天	
	地塞米松	40mg/d	口服，1～4，9～12，17～20 天	

笔记

续表

方案	药物	一般剂量	用法	说明
PAD	硼替佐米	1.3mg/(m^2·d)	静脉推注,第1,4,8,11天	
	阿霉素	9mg/(m^2·d)	静脉滴注共4天	
	地塞米松	30~40mg/d	口服,1~4,8~11,15~18天	
VADT	长春新碱	0.4mg/d	VAD用法同上	
	阿霉素	10mg/d		
	地塞米松	40mg/d		
	沙利度胺	100~200mg/d	口服,1~28天	
DT	地塞米松	30~40mg/d	口服,1~4,9~12,17~20天	
	沙利度胺	100~200mg/d	口服,1~28天	
DTPAEC	地塞米松	40mg/d	口服,1~4天	
	沙利度胺	100mg/d	口服,连续	
	顺铂	10mg/(m^2·d)	静脉滴注共4天	
	阿霉素	10mg/d	静脉滴注共4天	
	环磷酰胺	400mg/m^2	静脉滴注共4天	
	依托泊苷	40mg/(m^2·d)	静脉滴注共4天	

2. 干细胞移植 自体干细胞移植可提高缓解率,改善患者总生存期和无事件生存率,是适合移植患者的标准治疗。清髓性异基因干细胞移植可在年轻患者中进行,常用于难治复发患者。

3. 骨病的治疗 二膦酸盐有抑制破骨细胞的作用,如唑来膦酸钠每月4mg静脉滴注,可减少疼痛,部分患者出现骨质修复。放射性核素内照射有控制骨损害、减轻疼痛的疗效。

4. 高钙血症

(1) 水化、利尿:日补液2000~3000ml,保持尿量>1500ml/d;

(2) 使用二膦酸盐;

(3) 糖皮质激素和(或)降钙素。

5. 贫血 可考虑促红细胞生成素治疗。

6. 肾功能不全

(1) 水化、利尿,减少尿酸形成和促进尿酸排泄;

(2) 有肾衰竭者,应积极透析;

(3) 慎用非甾体类抗炎镇痛药;

(4) 避免使用静脉造影剂。

7. 高黏滞血症 血浆置换可用于有症状的高黏滞综合征患者。

8. 感染 若出现感染症状应用抗生素治疗。对粒细胞减少的患者可给予G-CSF。

【预后】

MM自然病程具有高度异质性,中位生存期约3~4年,有些患者可存活10年以上。影响预后的因素有年龄、C-反应蛋白水平、血清乳酸脱氢酶水平、骨髓浆细胞浸润程度、肾功能、ISS分期及细胞遗传学异常等。

(周 晋)

笔记

第十二章　骨髓增生性疾病

骨髓增生性疾病(myeloproliferative diseases,MPD)指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞不断地克隆性增殖所致的一组肿瘤性疾病,故也称“骨髓增殖性肿瘤”(myeloproliferative neoplasms,MPNs)。临床有一种或多种血细胞增生,伴肝、脾或淋巴结肿大。典型 MPD 可分为慢性粒细胞白血病(CML)、真性红细胞增多症(polycythemia vera,PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia,ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis,PMF),随病程进展部分可转化为其他疾病或各亚型之间相互转化。

本章着重介绍真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF),它们又称为 Ph 染色体阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤(myelo-proliferative neoplasms,MPNs)。多数患者可见 *JAK2* 基因的点突变。

第一节　真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(polycythemia vera,PV)简称真红,是一种以克隆性红细胞异常增多为主的慢性骨髓增生性疾病。其外周血红细胞比容增加,血液黏稠度增高,常伴有白细胞和血小板增高、脾大,病程中可出现血栓和出血等并发症。

【发病机制】

为克隆性造血干细胞疾病,90% ~95% 的患者都可发现 *JAK2/V617F* 基因突变。

【临床表现】

中老年发病,男性稍多于女性。起病缓慢,病变若干年后才出现症状,或偶然查血时发现。

患者呈多血质面容,皮肤和黏膜红紫,尤以面颊、唇、舌、耳、鼻尖、颈部和四肢末端(指、趾及大小鱼际)为甚,眼结膜显著充血。因血容量增加,约半数患者合并高血压病。血液黏滞度增高可致血流缓慢和组织缺氧,表现为头痛、眩晕、多汗、疲乏、健忘、耳鸣、眼花、视力障碍、肢端麻木与刺痛等症状。

伴血小板增多时,可有血栓形成和梗死,常见于脑、周围血管、冠状动脉、门静脉、肠系膜等。出血仅见于少数患者,与血管内膜损伤、血小板功能异常等因素有关。

嗜碱性粒细胞增多,释放组胺刺激胃腺壁细胞,可致消化性溃疡;刺激皮肤有明显瘙痒症。骨髓细胞过度增殖可导致高尿酸血症,少数患者出现继发性痛风、肾结石及肾功能损害。

患者约 40% ~50% 有肝大、70% ~90% 有脾大,是本病的重要体征,脾大多为中、重度肿大,表面平坦,质硬,引起腹胀、纳差、便秘。若发生脾梗死,引起脾区疼痛。

本病病程进展可分为三期:①红细胞及血红蛋白增多期:可持续数年;②骨髓纤维化期:血象处于正常代偿范围,通常在诊断后 5 ~13 年发生;③贫血期:有巨脾、髓外化生和全血细胞减少,大多在 2 ~3 年内死亡,个别演变为急性白血病。

【实验室检查】

(一) 血液

红细胞计数增高至$(6\sim10)\times10^{12}$/L,血红蛋白增高至(170 ~240)g/L,红细胞比容增高至 0.6 ~0.8。部分患者由于缺铁,红细胞呈小细胞低色素性。网织红细胞计数正常,当脾大伴髓外造血时,外周血可有少数幼红细胞。白细胞增多至$(10\sim30)\times10^{9}$/L,常有核左移,可见中幼及晚幼粒细胞,中性粒细胞碱性磷酸酶积分增高。可有血小板增多,可达$(300\sim1000)\times10^{9}$/L。血

笔记

液黏滞性约为正常的5~8倍,放射性核素测定血容量增多。

(二) 骨髓

各系造血细胞都显著增生,脂肪组织减少,粒红比例常下降,巨核细胞增生常较明显。铁染色显示贮存铁减少。

(三) 血液生化

多数患者血尿酸增加。可有高组胺血症和高组胺尿症。血清维生素 B_{12} 及维生素 B_{12} 结合力增加,血清铁降低,促红细胞生成素(EPO)减少。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

1. 主要诊断指标 ①红细胞容量大于正常预期值的25%以上,或男性HCT>0.60、女性HCT>0.56;②无引起继发性红细胞增多症的病因(正常动脉血氧饱和度,无EPO水平升高);③可触及的脾大;④造血细胞存在 *JAK2/V617F* 突变或其他细胞遗传学异常(*BCR/ABL* 除外)。

2. 次要诊断指标 ①血小板大于 $400\times10^9/L$;②中性粒细胞 $>10\times10^9/L$,吸烟者 $>12.5\times10^9/L$;③影像学证实的脾大;④内生性红细胞集落形成或血清EPO水平降低。当存在主要诊断指标①+②+任一条次要诊断指标或主要诊断标准①+②+任两条次要诊断指标时,即可诊断真性红细胞增多症。

(二) 鉴别诊断

1. 继发性红细胞增多症 ①慢性缺氧状态,如高原居住、肺气肿、发绀性先天性心脏病、肺源性心脏病、慢性风湿性心脏瓣膜病等;②大量吸烟使碳氧血红蛋白增高和异常血红蛋白病引起组织缺氧;③分泌EPO增多的情况,如肾囊肿、肾盂积水、肾动脉狭窄等或患肝癌、肺癌、小脑血管母细胞瘤、子宫平滑肌瘤等肿瘤时。

2. 相对性红细胞增多症 见于脱水、烧伤和慢性肾上腺皮质功能减退而致的血液浓缩。

【治疗】

(一) 静脉放血

每隔2~3天放血200~400ml,直至血细胞比容在0.50以下。应注意:①放血后红细胞及血小板可能会反跳性增高,需用药物;②反复放血可加重缺铁;③老年及有心血管病者,放血后有诱发血栓形成的可能。

(二) 血栓形成的预防

若无禁忌证存在,口服小剂量阿司匹林50~100mg/d长期预防治疗。

(三) 细胞减少性治疗

羟基脲10~20mg/(kg·d),维持白细胞 $(3.5\sim5)\times10^9/L$;干扰素300万 U/m^2,每周3次,皮下注射。

【预后】

可生存10~15年以上。出血、血栓形成和栓塞是主要死因,个别可演变为急性白血病。

第二节 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia,ET)为造血干细胞克隆性疾病,外周血血小板计数明显增高,骨髓中巨核细胞增殖旺盛,约50%~70%的患者有 *JAK2/V617F* 基因突变。也称为出血性血小板增多症。

【临床表现】

起病缓慢,患者早期可能无任何临床症状,仅在做血细胞计数时偶然发现。出血或血栓形成为主要临床表现,可有疲劳、乏力,脾大。

笔记

【实验室检查】

（一）血液

血小板（1000～3000）$\times10^9$/L，涂片中血小板聚集成堆，大小不一，偶见巨核细胞碎片。聚集试验中血小板对胶原、ADP及花生四烯酸诱导的聚集反应下降，对肾上腺素的反应消失是本病的特征之一。白细胞增多（10～30）$\times10^9$/L之间，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。如半固体细胞培养有自发性巨核细胞集落形成单位（CFU-Meg）形成，则有利于本病的诊断。

（二）骨髓象

各系明显增生，以巨核细胞和血小板增生为主，巨核细胞体积较大，多为成熟型。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断　①血小板持续大于450$\times10^9$/L；②骨髓以成熟的大巨核细胞增生为主；③除外骨髓增生异常综合征（MDS）与其他骨髓增生性疾病（PV、PMF、CML等）；④*JAK2/V617F*基因或其他克隆标记的表达，或除外继发性血小板增多症。

2. 鉴别诊断　继发性血小板增多症见于慢性炎症疾病、急性感染恢复期、肿瘤、大量出血后、缺铁性贫血、脾切除术后或使用肾上腺素后。

【治疗】

年龄<60岁，无心血管疾病史的低危无症状患者无需治疗；而年龄>60岁和（或）有心血管疾病史的高危患者则需积极治疗。

（一）抗血小板，防治血栓并发症

小剂量阿司匹林50～100mg/d；ADP受体拮抗剂（噻氯匹啶与氯吡格雷）；阿那格雷。

（二）降低血小板数

血小板大于1000$\times10^9$/L，骨髓抑制药首选羟基脲每日15mg/kg，可长期间歇用药。干扰素300万U/m^2，每周3次，皮下注射，可用于孕妇。血小板单采术（plateletpheresis）可迅速减少血小板量，常用于妊娠、手术前准备以及骨髓抑制药不能奏效时。

【预后】

进展缓慢，多年保持良性过程。约10%的患者有可能转化为其他类型的骨髓增生性疾病。

第三节　原发性骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化（primary myelofibrosis，PMF）是一种造血干细胞克隆性增殖所致的骨髓增殖性肿瘤，表现为不同程度的血细胞减少和（或）增多，外周血出现幼红、幼粒细胞、泪滴形红细胞，骨髓纤维化和髓外造血，常导致肝脾肿大。

【发病机制】

骨髓纤维化是骨髓造血干细胞异常克隆而引起的成纤维细胞反应性增生。增生的血细胞异常释放血小板衍化生长因子（PDGF）及转化生长因子（TGF-β）等，刺激骨髓内成纤维细胞分裂和增殖及胶原合成增多，并在骨髓基质中过度积聚，形成骨髓纤维化。肝、脾、淋巴结内的髓样化生是异常造血细胞累及髓外脏器的表现，不是骨髓纤维化的代偿作用。约50%的纤维化期PMF患者存在*JAK2/V617F*点突变。

【临床表现】

中位发病年龄为60岁，起病隐匿，偶然发现脾大而就诊。常见症状包括贫血和脾大压迫引起的各种症状：乏力、食欲减退、左上腹疼痛。代谢增高所致的低热、盗汗、体重下降等。少数有骨骼疼痛和出血。严重贫血和出血为本症的晚期表现。少数病例可因高尿酸血症并发痛风及肾结石。

90%的患者存在不同程度的脾大，巨脾是本病的特征性表现，质硬、表面光滑、无触痛。肝

笔记

大占50% ~80%，因肝及门静脉血栓形成，可致门静脉高压症。

【实验室和其他检查】

（一）血液

正常细胞性贫血，外周血有少量幼红细胞。成熟红细胞形态大小不一，常发现泪滴形红细胞，有辅助诊断价值。白细胞数增多或正常，可见中幼及晚幼粒细胞，甚至出现少数原粒及早幼粒细胞，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。晚期白细胞和血小板减少。血尿酸增高。

（二）骨髓

穿刺常呈干抽。疾病早期骨髓有核细胞增生，特别是粒系和巨核细胞，但后期显示增生低下。骨髓活检可见大量网状纤维组织，根据活检结果可将PMF分为3期：全血细胞增生期、骨髓萎缩与纤维化期、骨髓纤维化与骨质硬化期。

（三）染色体

无Ph染色体。

（四）脾穿刺

表现类似骨髓穿刺涂片，提示髓外造血，巨核细胞增多最为明显且纤维组织增生。

（五）肝穿刺

有髓外造血，肝窦中有巨核细胞及幼稚细胞增生。

（六）X线检查

部分患者X线检查平片早期可见骨小梁模糊或磨玻璃样改变，中期呈现骨硬化现象，晚期在骨密度增高的基础上出现颗粒状透亮区。磁共振成像对PMF的早期诊断敏感度很高，有多个斑点、斑片状低信号灶。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

诊断符合所有的3个主要标准和2个次要标准。主要标准包括：①骨髓活检可见巨核细胞增生及异型性表现，通常伴随网硬蛋白和（或）胶原纤维化。②Ph染色体阴性，不符合PV、CML、MDS或其他髓系肿瘤表现。③存在*JAK2/V617F*或其他克隆性标记如*MPL*、*W515K/L*；或不存在克隆性标记，也不存在继发性骨髓纤维化的疾病。

次要标准包括：①外周血出现幼红、幼粒细胞；②血清乳酸脱氢酶（LDH）水平增高；③贫血；④脾大。

（二）鉴别诊断

本病必须与各种原因引起的脾大相鉴别。此外，血液系统肿瘤如慢性粒细胞白细胞、淋巴瘤、骨髓瘤等以及恶性肿瘤骨髓转移，均有可能引起继发性骨髓纤维组织局部增生，也应与本病鉴别。

【治疗】

对于无临床症状、病情稳定、可持续数年的患者不需要特殊治疗。

（一）支持治疗

贫血和低血小板需要输红细胞和血小板，长期红细胞输注应注意铁负荷过重，配合铁螯合剂治疗。

（二）纠正血细胞减少、缩小脾脏和抑制髓外造血

可使用司坦唑醇、促红细胞生成素、沙利度胺、来那度胺、阿那格雷、羟基脲、美法仑、活性维生素D_3等。部分患者可以改善症状，但不能改变自然病程。

（三）脾切除

指征：①脾大引起压迫和（或）脾梗死疼痛难以忍受；②无法控制的溶血、脾相关性血小板减少；③门静脉高压并发食管静脉曲张破裂出血。但是，脾切除后可使肝迅速增大，应慎重考虑。

笔记

（四）HSCT

是目前唯一有可能根治本病的方法，但因年龄过高和相关并发症失败率高，近年采用减低剂量预处理（RIC）方案提高了成功率。

【预后】

确定诊断后中位生存期为5年。近20%的患者最后演变为急性白血病。死因多为严重贫血、心力衰竭、出血或反复感染。

（周　晋）

笔记



第十三章　脾功能亢进

脾功能亢进(hypersplenism)简称脾亢,是一种综合征,临床表现为脾大,一种或多种血细胞减少而骨髓造血细胞相应增生;脾切除后血象可基本恢复,症状缓解。根据病因明确与否,脾亢分为原发性和继发性。

【病因】

原发性脾亢病因未明,较为少见。继发性脾亢常见病因有如下几类。

(一) 感染性疾病

传染性单核细胞增多症、亚急性感染性心内膜炎、粟粒型肺结核、布鲁菌病、血吸虫病、黑热病及疟疾等。

(二) 免疫性疾病

类风湿关节炎的 Felty 综合征、系统性红斑狼疮及结节病等。

(三) 淤血性疾病

充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、Budd-Chiari 综合征、肝硬化、门静脉或脾静脉血栓形成等。

(四) 血液系统疾病

①溶血性贫血:遗传性球形细胞增多症、自身免疫性溶血性贫血、地中海贫血及镰状细胞贫血等。②浸润性脾大:各类急慢性白血病、淋巴瘤、骨髓增生性疾病及脂质贮积病、恶性组织细胞病及淀粉样变性等。

(五) 脾的疾病

脾淋巴瘤、脾囊肿及脾血管瘤等。

【发病机制】

通过吞噬与阻留机制过滤血液是脾的主要功能。脾是单核-巨噬细胞系统的组成部分,红髓中有较多的巨噬细胞,形成网状过滤床。脾血流的 5% ~10% 缓慢地流经红髓,含有细菌、异物或表面覆盖了抗体及补体的细胞,可与巨噬细胞接触并被其吞噬。脾血流从小动脉经微血管进入静脉窦。血液需通过由静脉窦内皮细胞形成的 1 ~3μm 的裂孔回流到小静脉。红细胞与白细胞的直径约 7 ~12μm,需变形后才能通过裂孔。血流中衰老、受损、变形能力差的细胞因不能通过裂孔被阻留下来。各种原因引起脾大时,经过红髓的血流比例增加,脾的滤血功能亢进,正常或异常的血细胞在脾中阻留或破坏增加,使循环血细胞减少,并可引起骨髓造血代偿性加强。

其次,脾有储血功能。循环中大部分中性粒细胞及 1/3 左右的血小板储存在脾中。脾大时 90% 的血小板可阻留在脾。另外,脾大常伴随血浆容量增加,脾血流量增加,使脾静脉超负荷,从而引起门静脉压增高。后者又可使脾进一步肿大,脾血流量增加,形成恶性循环。

【临床表现】

血细胞减少可出现贫血,有感染和出血倾向。脾大多为轻至中度增大,少数为巨脾。通常无症状,明显增大时可产生腹部症状,如饱胀感、牵拉感及因胃肠受压而出现的消化系统症状。如有左季肋部与呼吸相关的疼痛及摩擦感,常提示脾梗死。

各种原因引起的脾大,其脾功能亢进引起血细胞减少的程度不一致。通常淤血性脾大时血细胞减少较为明显。浸润所致的脾大时,脾亢常不明显。临床上脾大的程度与脾功能亢进也不一定平行。

【实验室检查】

1. 血象　血细胞可一系、两系乃至三系同时减少,但细胞形态正常。早期以白细胞或(和)

笔记

血小板减少为主，晚期常发生全血细胞减少。

2. 骨髓象　增生活跃或明显活跃，外周血中减少的血细胞系列在骨髓常呈显著的增生。部分患者可出现血细胞成熟障碍，这与外周血细胞大量破坏，促使细胞过度释放有关。

【诊断】

①脾大，肋下未触及脾者，脾区超声检查可供临床参考；②红细胞、白细胞或血小板可单一或同时减少；③增生性骨髓象；④脾切除后可以使血细胞数接近或恢复正常。诊断以前3条依据最重要。

【治疗】

应治疗原发病，若无效且原发病允许，可以考虑脾部分栓塞术或脾切除，以后者最常用。脾切除指征：①脾大造成明显压迫症状；②严重溶血性贫血；③显著血小板减少引起出血；④粒细胞极度减少并有反复感染史。

脾切除后继发性血小板增多症对于卧床或老年患者有引起血栓并发症的危险。去除了保护性滤血器官，幼年患者易发生血源性感染。所以对幼年、老年及长期卧床的患者切脾要慎重。

（李　薇）

笔记

第十四章　出血性疾病概述

人体血管受到损伤时，血液可自血管外流或渗出。此时，机体将通过一系列生理性反应使出血停止，此即止血。止血过程有多种因素参与，并包含一系列复杂的生理、生化反应。因先天性或遗传性及获得性因素导致血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解等止血机制的缺陷或异常而引起的以自发性或轻度损伤后过度出血为特征的疾病，称为出血性疾病。

【正常止血机制】

（一）血管因素

血管收缩是人体对出血最早的生理性反应。当血管受损时，局部血管发生收缩，导致管腔变窄、破损伤口缩小或闭合。血管收缩通过神经反射及多种介质调控完成。

血管内皮细胞受损后在止血过程中有下列作用：①表达并释放血管性血友病因子（vWF），导致血小板在损伤部位黏附和聚集；②表达并释放组织因子（TF），启动外源性凝血途径；③基底胶原暴露，激活因子Ⅻ（FⅫ），启动内源性凝血途径；④表达并释放凝血酶调节蛋白（TM），调节抗凝系统。

（二）血小板因素

血管受损时，血小板通过黏附、聚集及释放反应参与止血过程：①血小板膜糖蛋白Ⅰb（GPⅠb）作为受体，通过 vWF 的桥梁作用，使血小板黏附于受损内皮下的胶原纤维，形成血小板血栓，机械性修复受损血管；②血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 复合物（GPⅡb/Ⅲa）通过纤维蛋白原互相连接而致血小板聚集；③聚集后的血小板活化，分泌或释放一系列活性物质，如血栓烷 A_2（TXA_2）、5-羟色胺（5-HT）等。

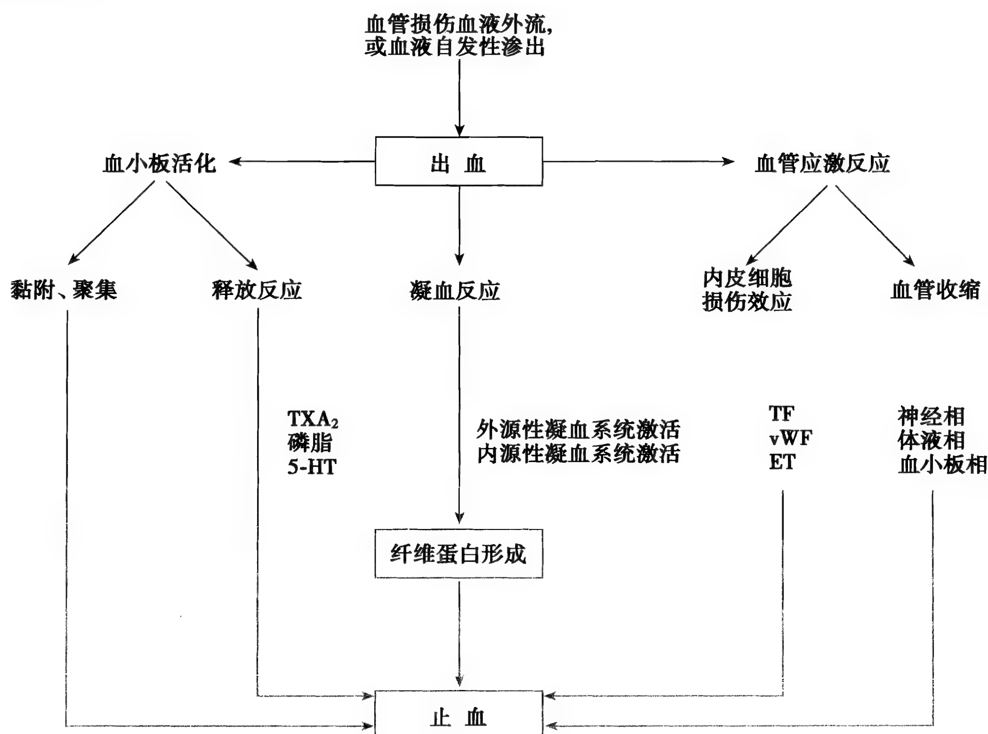


图 6-14-1　止血机制及主要相关因素的作用

TXA_2：血栓素 A_2；5-HT：5-羟色胺；TF：组织因子；vWF：血管性血友病因子；ET：内皮素

笔记

（三）凝血因素

上述血管内皮损伤，启动外源及内源性凝血途径，在磷脂等的参与下，经过一系列酶解反应形成纤维蛋白血栓。血栓填塞于血管损伤部位，使出血得以停止。同时，凝血过程中形成的凝血酶等还具有多种促进血液凝固及止血的重要作用。

止血机制及各相关因素的作用见图6-14-1。

【凝血机制】

血液凝固是无活性的凝血因子（酶原）被有序地、逐级放大地激活，转变为有蛋白降解活性的凝血因子的过程，即所谓"瀑布学说"的一系列酶促反应。凝血的最终产物是血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白。

（一）凝血因子

目前已知直接参与人体凝血过程的凝血因子有14个，其命名、生成部位、主要生物学特征及正常血浆浓度等见表6-14-1。

表6-14-1　血浆凝血因子的名称及特性

凝血因子	同义名	合成部位	与维生素K的关系	血浆中浓度(mg/L)	被硫酸钡吸附	血清中	储存稳定性	半衰期(h)
Ⅰ	纤维蛋白原	肝、巨核细胞	-	2000～4000	-	无	稳定	72～120
Ⅱ	凝血酶原	肝	+	100～150	+	无	稳定	60～70
Ⅲ	组织因子，组织凝血活酶	组织、内皮细胞、单核细胞	-	0				
Ⅳ	钙离子			90～110			稳定	稳定
Ⅴ	易变因子（前加速素）	肝	-	5～10	-	无	不稳定	12
Ⅶ	稳定因子（前转变素）	肝	+	0.5	+	有	不稳定	3～6
Ⅷ	抗血友病球蛋白（AHG）	肝、脾、巨核细胞	-	0.1～0.2	-	无	不稳定（冷冻稳定）	8～12
Ⅸ	血浆凝血活酶成分（PTC），christmas因子	肝	+	4～5	+	有	稳定	18～24
Ⅹ	Stuart-Prowe因子	肝	+	8～10	+	有	尚稳定	30～40
Ⅺ	血浆凝血活酶前质（PTA）	肝	-	5	+	有	稳定	52
Ⅻ	接触因子，Hageman因子	肝	-	30	-	有	稳定	60
ⅩⅢ	纤维蛋白稳定因子	肝、巨核细胞	-	10～22	-	无	稳定	240
PK	激肽释放酶原（前激肽释放酶）	肝	-	50	-	有	稳定	35
HMWK	高分子量激肽原	肝	-	70	-	有	稳定	150

（二）凝血过程

经典凝血学说认为，凝血过程依其启动环节不同分为外源性（以血液与TF接触为起点，也称TF途径）和内源性（以FⅫ激活为起点）两种途径，在活化因子Ⅹ（FⅩa）之后直至纤维蛋白形

笔记

成是共同通路。

1. 凝血活酶生成

（1）外源性凝血途径：血管损伤时，内皮细胞表达TF并释入血流。TF与因子Ⅶ(FⅦ)或活化的因子Ⅶ(FⅦa)在钙离子(Ca^{2+})存在的条件下，形成TF/FⅦ或TF/FⅦa复合物，这两种复合物均可激活因子Ⅹ(FⅩ)，后者的激活作用远远大于前者，并还有激活因子Ⅸ(FⅨ)的作用。

（2）内源性凝血途径：血管损伤时，内皮完整性破坏，内皮下胶原暴露，FⅫ与带负电荷的胶原接触而激活，转变为活化的因子Ⅻ(FⅫa)。FⅫa激活因子Ⅺ(FⅪ)。在Ca^{2+}存在的条件下，活化的因子Ⅺ(FⅪa)激活FⅨ。活化的因子Ⅸ(FⅨa)、因子Ⅷ:C(FⅧ:C)及磷脂在Ca^{2+}的参与下形成复合物，激活FⅩ。

上述两种途径激活FⅩ后，凝血过程即进入共同途径。在Ca^{2+}存在的条件下，FⅩa、因子Ⅴ(FⅤ)与磷脂形成复合物，此即凝血活酶。

2. 凝血酶生成 血浆中无活性的凝血酶原在凝血活酶的作用下，转变为蛋白分解活性极强的凝血酶。凝血酶形成是凝血连锁反应中的关键，它除参与凝血反应外，还有如下多种作用：①反馈性加速凝血酶原向凝血酶的转变，此种作用远远强于凝血活酶；②诱导血小板的不可逆性聚集，加速其活化及释放反应；③激活FⅫ；④激活因子ⅩⅢ(FⅩⅢ)，加速稳定性纤维蛋白形成；⑤激活纤溶酶原，增强纤维蛋白溶解(简称纤溶)活性。

3. 纤维蛋白生成 在凝血酶作用下，纤维蛋白原依次裂解，释出肽A、肽B，形成纤维蛋白单体，单体自动聚合，形成不稳定性纤维蛋白，再经活化的因子ⅩⅢ(FⅩⅢa)的作用，形成稳定性交联纤维蛋白。血液凝固过程见图6-14-2。

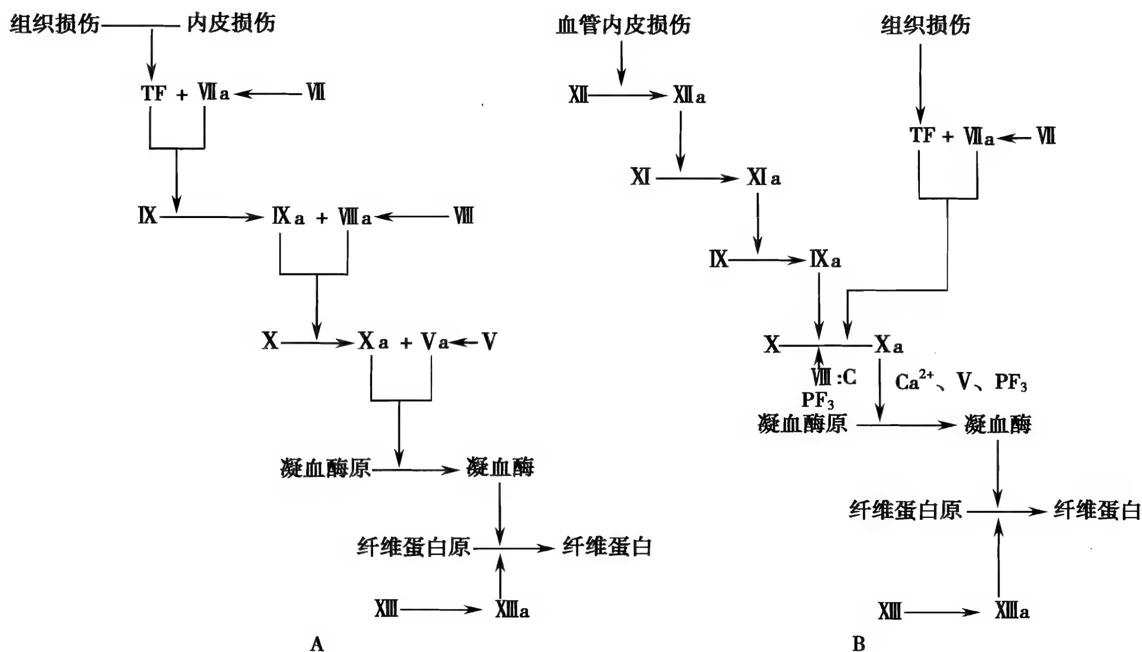


图6-14-2 凝血反应模式图

A. 传统的瀑布式凝血反应模式图；B. 新的凝血反应模式图

现代凝血学说认为凝血过程分为二个阶段，首先是启动阶段，这是通过外源性凝血途径(TF途径)实现的，由此生成少量凝血酶。然后是放大阶段，即少量凝血酶发挥正反馈作用：激活血小板，磷酯酰丝氨酸由膜内移向膜外发挥磷脂作用；激活FⅤ；激活FⅧ；在磷脂与凝血酶原存在条件下激活FⅪ(FⅪ作为TF途径与内在途径连接点)。从而生成足量凝血酶，以完成正常的凝血过程。

笔记

【抗凝与纤维蛋白溶解机制】

除凝血系统外,人体还存在完善的抗凝及纤溶系统。体内凝血与抗凝、纤维蛋白形成与纤溶维持着动态平衡,以保持血流的通畅。

（一）抗凝系统的组成及作用

1. 抗凝血酶(AT)　AT是人体内最重要的抗凝物质,约占血浆生理性抗凝活性的75%。AT生成于肝及血管内皮细胞,主要功能是灭活FXa及凝血酶,对其他丝氨酸蛋白酶如FⅨa、FⅪa、FⅫa等亦有一定灭活作用,其抗凝活性与肝素密切相关。

2. 蛋白C系统　蛋白C系统由蛋白C(PC)、蛋白S(PS)、血栓调节蛋白(TM)等组成。PC、PS为维生素K依赖性因子,在肝内合成。TM则主要存在于血管内皮细胞表面,是内皮细胞表面的凝血酶受体。凝血酶与TM以1:1形成复合物,裂解PC,形成活化的PC(APC),APC以PS为辅助因子,通过灭活FV及FⅧ而发挥抗凝作用。

3. 组织因子途径抑制物(TFPI)　为一种对热稳定的糖蛋白。内皮细胞可能是其主要生成部位。TFPI的抗凝机制为:①直接对抗FXa;②在Ca^{2+}存在的条件下,有抗TF/FⅦa复合物的作用。

4. 肝素　为硫酸黏多糖类物质,主要由肺或肠黏膜肥大细胞合成,抗凝作用主要表现为抗FXa及凝血酶。其作用与AT密切相关:肝素与AT结合,致AT构型变化,活性中心暴露,变构的AT与因子Xa或凝血酶以1:1结合成复合物,致上述两种丝氨酸蛋白酶灭活。近年研究发现,低分子肝素的抗FXa作用明显强于肝素钠。此外,肝素还有促进内皮细胞释放组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)、增强纤溶活性等作用。

（二）纤维蛋白溶解系统的组成与激活

1. 组成　纤溶系统主要由纤溶酶原及其激活剂、纤溶酶激活剂抑制物等组成。

(1) 纤溶酶原(PLG):一种单链糖蛋白,主要在脾、嗜酸性粒细胞及肾等部位生成,血管内皮细胞也有纤溶酶原表达。

(2) 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA):人体内主要的纤溶酶原激活剂,主要在内皮细胞合成。

(3) 尿激酶型纤溶酶原激活剂(u-PA):最先由尿中分离而得名,亦称尿激酶(UK)。主要存在形式为前尿激酶(pro-UK)和双链尿激酶型纤溶酶原激活剂。

(4) 纤溶酶相关抑制物:主要包括α_2-纤溶酶抑制剂(α_2-PI)、α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AP)及α_2-抗纤溶酶(α_2-AP)等数种。有抑制t-PA、纤溶酶等作用。

2. 纤溶系统激活

(1) 内源性途径:这一激活途径与内源性凝血过程密切相关。当FⅫ被激活时,前激肽释放酶经FⅫa作用转化为激肽释放酶,后者使纤溶酶原转变为纤溶酶,致纤溶过程启动。

(2) 外源性途径:血管内皮及组织受损伤时,t-PA或u-PA释入血流,裂解纤溶酶原,使之转变为纤溶酶,导致纤溶系统激活。

作为一种丝氨酸蛋白酶,纤溶酶作用于纤维蛋白(原),使之降解为小分子多肽A、B、C及一系列碎片,称之为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。纤溶过程见图6-14-3。

【出血性疾病分类】

按病因及发病机制,可分为以下几种主要类型。

（一）血管壁异常

1. 先天性或遗传性　①遗传性出血性毛细血管扩张症;②家族性单纯性紫癜;③先天性结缔组织病(血管及其支持组织异常)。

2. 获得性　①感染:如败血症;②过敏:如过敏性紫癜;③化学物质及药物:如药物性紫癜;④营养不良:如维生素C及维生素PP缺乏症;⑤代谢及内分泌障碍:如糖尿病、Cushing病;⑥其他:如结缔组织病、动脉硬化、机械性紫癜、体位性紫癜等。

笔记

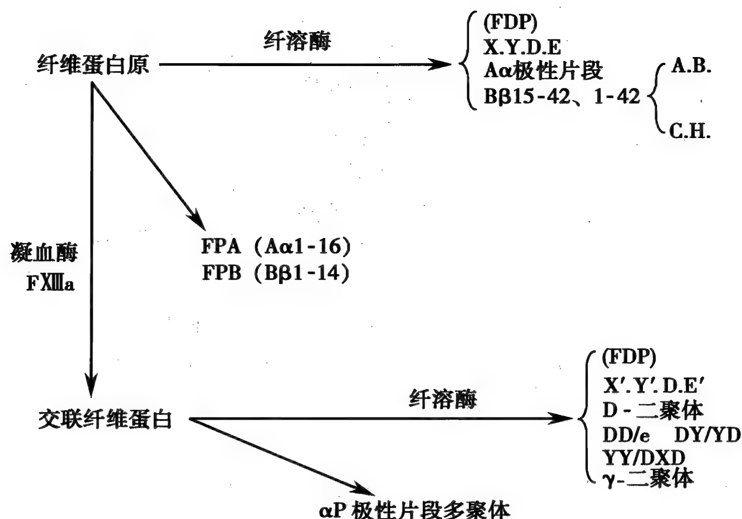


图 6-14-3 纤溶过程示意图

（二）血小板异常

1. 血小板数量异常

（1）血小板减少：①血小板生成减少：如再生障碍性贫血、白血病、放疗及化疗后的骨髓抑制；②血小板破坏过多：发病多与免疫反应等有关，如特发性血小板减少性紫癜（ITP）；③血小板消耗过度：如弥散性血管内凝血（DIC）；④血小板分布异常：如脾功能亢进等。

（2）血小板增多：原发性血小板增多症。

2. 血小板质量异常

（1）先天性或遗传性：血小板无力症，巨大血小板综合征，血小板颗粒性疾病。

（2）获得性：由抗血小板药物、感染、尿毒症、异常球蛋白血症等引起。获得性血小板质量异常较多见，但未引起临床上重视。

（三）凝血异常

1. 先天性或遗传性

（1）血友病 A、B 及遗传性 FⅪ缺乏症。

（2）遗传性凝血酶原、FⅤ、FⅦ、FⅩ缺乏症、遗传性纤维蛋白原缺乏及减少症、遗传性 FⅩⅢ缺乏及减少症。

2. 获得性 ①肝病性凝血障碍；②维生素 K 缺乏症；③抗因子Ⅷ、Ⅸ抗体形成；④尿毒症性凝血异常等。

（四）抗凝及纤维蛋白溶解异常

主要为获得性疾病：①肝素使用过量；②香豆素类药物过量及敌鼠钠中毒；③免疫相关性抗凝物增多；④蛇咬伤、水蛭咬伤；⑤溶栓药物过量。

（五）复合性止血机制异常

1. 先天性或遗传性 血管性血友病（vWD）。

2. 获得性 弥散性血管内凝血（DIC）。

【出血性疾病诊断】

患者的病史和临床表现常可提示出血的原因和诊断。

（一）病史

1. 出血特征 包括出血发生的年龄、部位、持续时间、出血量、有否出生时脐带出血及迟发性出血、有否同一部位反复出血等。一般认为，皮肤、黏膜出血点、紫癜等多为血管、血小板异常所致，而深部血肿、关节出血等则提示可能与凝血障碍等有关。

笔记

2. 出血诱因　是否为自发性，与手术、创伤及接触或使用药物的关系等。

3. 基础疾病　如肝病、肾病、消化系统疾病、糖尿病、免疫性疾病及某些特殊感染等。

4. 家族史　父系、母系及近亲家族有否类似疾病或出血病史。

5. 其他　饮食、营养状况、职业及环境等。

（二）体格检查

1. 出血体征　出血范围、部位，有无血肿等深部出血、伤口渗血，分布是否对称等。

2. 相关疾病体征　贫血，肝、脾、淋巴结肿大，黄疸，蜘蛛痣，腹水，水肿等。关节畸形、皮肤异常扩张的毛细血管团等。

3. 一般体征　如心率、呼吸、血压、末梢循环状况等。

病史及体检对出血性疾病的诊断意义见表6-14-2。

表6-14-2　常见出血性疾病的临床鉴别

项　目	血管性疾病	血小板疾病	凝血障碍性疾病
性别	女性多见	女性多见	80%～90%发生于男性
阳性家族史	较少见	罕见	多见
出生后脐带出血	罕见	罕见	常见
皮肤紫癜	常见	多见	罕见
皮肤大块瘀斑	罕见	多见	可见
血肿	罕见	可见	常见
关节腔出血	罕见	罕见	多见
内脏出血	偶见	常见	常见
眼底出血	罕见	常见	少见
月经过多	少见	多见	少见
手术或外伤后渗后不止	少见	可见	多见

（三）实验室检查

出血性疾病的临床特点仅有相对的意义，大多数出血性疾病都需要经过实验室检查才能确定诊断。实验室检查应根据筛选、确诊及特殊试验的顺序进行。

1. 筛选试验　出血过筛试验简单易行，可大体估计止血障碍的部位和机理。

（1）血管或血小板异常：出血时间（BT），血小板计数等。

（2）凝血异常：活化部分凝血活酶时间（APTT），凝血酶原时间（PT），凝血酶时间（TT）等。

2. 确诊试验　出血过筛试验的敏感性与特异性较差，此外，某些出血性疾病的过筛试验结果正常，如因子XIII缺乏、纤溶抑制物缺乏和某些血管性出血疾病等。出血过筛试验异常还可能由于基础疾病或因素所致，在严重的肝功能损伤、尿毒症、口服抗凝药时，也可发生血管、血小板及凝血异常。在出血过筛试验异常且临床上怀疑有出血性疾病时，应进一步选择特殊的或更精确的实验检查以确定诊断。

（1）血管异常：血vWF、内皮素-1（ET-1）及TM测定等。

（2）血小板异常：血小板数量、形态，血小板黏附、聚集功能，血小板表面P-选择素（CD62）、直接血小板抗原（GPⅡb/Ⅲa和Ⅰb/Ⅸ）单克隆抗体固相检测等。

（3）凝血异常

①凝血第一阶段：测定FXII、XI、X、IX、VIII、VII、V及TF等抗原及活性。

②凝血第二阶段：凝血酶原抗原及活性等。

笔记

③凝血第三阶段：纤维蛋白原、异常纤维蛋白原、纤维蛋白单体、FⅩⅢ抗原及活性测定等。

④抗凝异常：a)AT抗原及活性或凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)测定；b)PC、PS及TM测定；c)FⅧ:C抗体测定；d)狼疮抗凝物或心磷脂类抗体测定。

⑤纤溶异常：a)鱼精蛋白副凝(3P)试验、FDP、D-二聚体测定；b)纤溶酶原测定；c)t-PA、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)及纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC)测定等。

一些常用的出、凝血试验在出血性疾病诊断中的意义见表6-14-3。

表6-14-3 常用的出、凝血试验在出血性疾病诊断中的意义

项目	血管性疾病	血小板疾病	凝血异常性疾病		
			凝固异常	纤溶亢进	抗凝物增多
BT	±	±	±	-	-
血小板计数	-	±	-	-	-
PT	-	-	±	-	±
APTT	-	-	+	+	+
TT	-	-	±	+	+
纤维蛋白原	-	-	±	+	-
FDP	-	-	-	+	-

(四)诊断步骤

按照先常见病、后少见病及罕见病、先易后难、先普通后特殊的原则，逐层深入进行程序性诊断。①确定是否属出血性疾病范畴；②大致区分是血管、血小板异常，抑或为凝血障碍或其他疾病；③判断是数量异常或质量缺陷；④通过病史、家系调查及某些特殊检查，初步确定为先天性、遗传性或获得性；⑤如为先天或遗传性疾病，应进行基因及其他分子生物学检测，以确定其病因的准确性质及发病机制。

【出血性疾病的防治】

(一)病因防治

主要适用于获得性出血性疾病。

1. 防治基础疾病 如控制感染，积极治疗肝、胆疾病、肾病，抑制异常免疫反应等。

2. 避免接触、使用可加重出血的物质及药物 如血管性血友病、血小板功能缺陷症等，应避免使用阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)、噻氯匹定等抗血小板药物。凝血障碍所致如血友病等，应慎用抗凝药，如华法林、肝素等。

(二)止血治疗

1. 补充血小板和(或)相关凝血因子 在紧急情况下，输入新鲜血浆或新鲜冷冻血浆是一种可靠的补充或替代疗法，因其含有除TF、Ca^{2+}以外的全部凝血因子。此外，如血小板悬液、纤维蛋白原、凝血酶原复合物、冷沉淀物、因子Ⅷ等，亦可根据病情予以补充。

2. 止血药物 目前广泛应用于临床的止血药物有以下几类：

(1) 收缩血管、增加毛细血管致密度、改善其通透性的药物：如卡巴克络、曲克芦丁、垂体后叶素、维生素C及糖皮质激素等。

(2) 合成凝血相关成分所需的药物：如维生素K等。

(3) 抗纤溶药物：如氨基己酸(EACA)、氨甲苯酸(PAMBA)等。

(4) 促进止血因子释放的药物：如去氨加压素(1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素，DDAVP)促进血管内皮细胞释放vWF，从而改善血小板黏附、聚集功能，并有稳定血浆FⅧ:C和提高FⅧ:C水平的作用。

笔记

（5）重组活化因子Ⅶ(rFⅦa)：rFⅦa是一种新的凝血制剂。rFⅦa直接或者与组织因子组成复合物促使FX的活化与凝血酶的形成。

（6）局部止血药物：如凝血酶、巴曲酶及吸收性明胶海绵等。

3. 促血小板生成的药物　多种细胞因子调节各阶段巨核细胞的增殖、分化和血小板的生成，目前已用于临床的此类药物包括血小板生成素、白介素-11(IL-11)等。

4. 局部处理　局部加压包扎、固定及手术结扎局部血管等。

（三）其他治疗

1. 免疫治疗　对某些免疫因素相关的出血性疾病，如ITP、有高滴度抗体的重型血友病A和血友病B等，可应用抗CD20单抗等免疫治疗。

2. 血浆置换　TTP等，通过血浆置换去除抗体或相关致病因素。

3. 手术治疗　包括脾切除、血肿清除、关节成型及置换等。

4. 中医中药　传统医学称出血性疾病为“血证”。现代医学研究表明，中药中有止血作用的药物相当多，如蒲黄、柿子叶粉、赤石脂等，在临床上时有应用。

5. 基因治疗　基因治疗有望为遗传性出血性疾病患者带来新的希望。

（胡　豫）

笔记



第十五章　紫癜性疾病

紫癜(purpura)性疾病约占出血性疾病总数的1/3,包括血管性紫癜(vascular purpura)和血小板性紫癜(thrombocytic purpura)。前者由血管壁结构或功能异常所致,多见于内皮细胞或内皮下基底膜及胶原纤维等内皮下组织的病变。如遗传性出血性毛细血管扩张症,获得性的过敏性紫癜,单纯性紫癜,老年性紫癜,感染性紫癜,坏血病等。血小板性紫癜由血小板疾病所致,如血小板减少,包括再生障碍性贫血、白血病、脾功能亢进、免疫性血小板减少性紫癜和血栓性血小板减少性紫癜等;血小板功能异常,包括血小板病、血小板无力症、原发性血小板增多症以及尿毒症、异常球蛋白血症、阿司匹林和双嘧达莫等引起的继发性血小板功能异常。临床上以皮肤、黏膜出血为主要表现。

第一节　过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura)又称Schönlein-Henoch综合征,为一种常见的血管变态反应性疾病,因机体对某些致敏物质产生变态反应,导致毛细血管脆性及通透性增加,血液外渗,产生紫癜、黏膜及某些器官出血。可同时伴发血管神经性水肿、荨麻疹等其他过敏表现。

本病多见于青少年,男性发病略多于女性,春、秋季发病较多。

【病因】

致敏因素甚多,与本病发生密切相关的主要因素如下。

(一)感染

1. 细菌　主要为β溶血性链球菌,以呼吸道感染最为多见。

2. 病毒　多见于发疹性病毒感染,如麻疹、水痘、风疹等。

3. 其他　寄生虫感染。

(二)食物

是人体对异性蛋白过敏所致。如鱼、虾、蟹、蛋、鸡、牛奶等。

(三)药物

1. 抗生素类　青霉素(包括半合成青霉素如氨苄西林等)及头孢菌素类抗生素等。

2. 解热镇痛药　水杨酸类、保泰松、吲哚美辛及奎宁类等。

3. 其他药物　磺胺类、阿托品、异烟肼及噻嗪类利尿药等。

(四)其他

花粉、尘埃、疫苗接种、虫咬及寒冷刺激等。

【发病机制】

目前认为是免疫因素介导的一种全身血管炎症。

(一)蛋白质及其他大分子致敏原作为抗原

刺激人体产生抗体(主要为IgG),后者与抗原结合成抗原抗体复合物,沉积于血管内膜,激活补体,导致中性粒细胞游走、趋化及一系列炎症介质的释放,引起血管炎症反应。此种炎症反应除见于皮肤、黏膜小动脉及毛细血管外,尚可累及肠道、肾及关节腔等部位小血管。

(二)小分子致敏原作为半抗原

与人体内某些蛋白质结合构成抗原,刺激机体产生抗体,此类抗体吸附于血管及其周围的肥大细胞,当上述半抗原再度进入体内时,即与肥大细胞上的抗体产生免疫反应,致肥大细胞释

笔记

放一系列炎症介质,引起血管炎症反应。

【临床表现】

多数患者发病前 1 ~ 3 周有全身不适、低热、乏力及上呼吸道感染等前驱症状,随之出现典型临床表现。

(一) 单纯型过敏性紫癜(紫癜型)

为最常见的类型。主要表现为皮肤紫癜,局限于四肢,尤其是下肢及臀部,躯干极少累及。紫癜常成批反复发生、对称分布,可同时伴发皮肤水肿、荨麻疹。紫癜大小不等,初呈深红色,按之不褪色,可融合成片形成瘀斑,数日内渐变成紫色、黄褐色、淡黄色,经 7 ~ 14 日逐渐消退。

(二) 腹型过敏性紫癜(Henoch purpura)

除皮肤紫癜外,因消化道黏膜及腹膜脏层毛细血管受累而产生一系列消化道症状及体征,如恶心、呕吐、呕血、腹泻及黏液便、便血等。其中腹痛最为常见,常为阵发性绞痛,多位于脐周、下腹或全腹,发作时可因腹肌紧张及明显压痛、肠鸣音亢进而误诊为外科急腹症。在幼儿可因肠壁水肿、蠕动增强等而致肠套叠。腹部症状、体征多与皮肤紫癜同时出现,偶可发生于紫癜之前。

(三) 关节型过敏性紫癜(Schönlein purpura)

除皮肤紫癜外,因关节部位血管受累出现关节肿胀、疼痛、压痛及功能障碍等表现。多发生于膝、踝、肘、腕等大关节,呈游走性、反复性发作,经数日而愈,不遗留关节畸形。

(四) 肾型过敏性紫癜

过敏性紫癜肾炎的病情最为严重。在皮肤紫癜的基础上,因肾小球毛细血管袢炎症反应而出现血尿、蛋白尿及管型尿,偶见水肿、高血压及肾衰竭等表现。肾损害多发生于紫癜出现后 1 周,亦可延迟出现。多在 3 ~ 4 周内恢复,少数病例因反复发作而演变为慢性肾炎或肾病综合征。

(五) 混合型过敏性紫癜

皮肤紫癜合并上述两种以上临床表现。

(六) 其他

少数本病患者还可因病变累及眼部、脑及脑膜血管而出现视神经萎缩、虹膜炎、视网膜出血及水肿,以及中枢神经系统相关症状、体征。

【实验室检查】

(一) 尿常规检查

肾型或混合型可有血尿、蛋白尿、管型尿。

(二) 血小板计数、功能及凝血相关检查

除出血时间(BT)可能延长外,其他均为正常。

(三) 肾功能检查

肾型及合并肾型表现的混合型,可有程度不等的肾功能受损,如血尿素氮升高、内生肌酐清除率下降等。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断要点

①发病前 1 ~ 3 周有低热、咽痛、全身乏力或上呼吸道感染史;②典型四肢皮肤紫癜,可伴腹痛、关节肿痛及血尿;③血小板计数、功能及凝血相关检查正常;④排除其他原因所致的血管炎及紫癜。

(二) 鉴别诊断

本病需与下列疾病进行鉴别:①遗传性出血性毛细血管扩张症;②单纯性紫癜;③血小板减少性紫癜;④风湿性关节炎;⑤肾小球肾炎、系统性红斑狼疮;⑥外科急腹症等。由于本病的特

笔记

殊临床表现及绝大多数实验室检查正常，鉴别一般无困难。

【防治】

(一) 消除致病因素

防治感染，清除局部病灶（如扁桃体炎等），驱除肠道寄生虫，避免可能致敏的食物及药物等。

(二) 一般治疗

1. 抗组胺药 盐酸异丙嗪、氯苯那敏（扑尔敏）、阿司咪唑（息斯敏）、去氯羟嗪（克敏嗪）、西咪替丁及静脉注射钙剂等。

2. 改善血管通透性药物 维生素C、曲克芦丁、卡巴克络等。

(三) 糖皮质激素

糖皮质激素有抑制抗原抗体反应、减轻炎症渗出、改善血管通透性等作用。一般用泼尼松30mg/d，顿服或分次口服。重症者可用氢化可的松100～200mg/d，或地塞米松5～15mg/d，静脉滴注，症状减轻后改口服。糖皮质激素疗程一般不超过30天，肾型者可酌情延长。

(四) 对症治疗

腹痛较重者可予阿托品或山莨菪碱(654-2)口服或皮下注射；关节痛可酌情用止痛药；呕吐严重者可用止吐药；伴发呕血、血便者，可用奥美拉唑等治疗。

(五) 其他

如上述治疗效果不佳或近期内反复发作者，可酌情使用：①免疫抑制剂：如硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺等；②抗凝疗法：适用于肾型患者，初以肝素钠100～200U/(kg·d)静脉滴注或低分子肝素皮下注射，4周后改用华法林4～15mg/d，2周后改用维持量2～5mg/d，2～3个月；③中医中药：以凉血、解毒、活血化瘀为主，适用于慢性反复发作或肾型患者。

【病程及预后】

本病病程一般在2周左右。多数预后良好，少数肾型患者预后较差，可转为慢性肾炎或肾病综合征。

第二节 特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜（idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP）是一种复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病。2007年ITP国际工作组将本病更名为原发免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP）。该病的发生是由于患者对自身血小板抗原的免疫失耐受，产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成受抑，出现血小板减少，伴或不伴皮肤黏膜出血的临床表现。本节主要讲述成人ITP。

ITP的发病率约为5～10/10万人口。男女发病率相近，育龄期女性发病率高于同年龄段男性，60岁以上人群的发病率为60岁以下人群的2倍。

【病因与发病机制】

ITP的病因迄今未明。发病机制如下。

(一) 体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏

将ITP患者血浆输给健康受试者可造成后者一过性血小板减少。50%～70%的ITP患者血浆和血小板表面可检测到血小板膜糖蛋白特异性自身抗体。自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞系统过度破坏。另外，ITP患者的细胞毒T细胞可直接破坏血小板。

(二) 体液免疫和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常，血小板生成不足

自身抗体还可损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板，造成ITP患者血小板生成不足；另外，$CD8^+$细胞毒T细胞可通过抑制巨核细胞凋亡，使血小板生成障碍。血小板生成不足是ITP

笔记

发病的另一重要机制。

【临床表现】

1. 起病　成人ITP一般起病隐匿。

2. 出血倾向　多数较轻而局限，但易反复发生。可表现为皮肤、黏膜出血，如瘀点、紫癜、瘀斑及外伤后止血不易等，鼻出血、牙龈出血亦很常见。严重内脏出血较少见，但月经过多较常见，在部分患者可为唯一的临床症状。患者病情可因感染等而骤然加重，出现广泛、严重的皮肤黏膜及内脏出血。部分患者通过偶然的血常规检查发现血小板减少，无出血症状。

3. 乏力　乏力是ITP的临床症状之一，部分患者表现得更为明显。

4. 血栓形成倾向　ITP不仅是一种出血性疾病，也是一种血栓前疾病。

5. 其他　长期月经过多可出现失血性贫血。

【实验室检查】

（一）血小板

①血小板计数减少；②血小板平均体积偏大；③出血时间延长。血小板的功能一般正常。

（二）骨髓象

①骨髓巨核细胞数量正常或增加；②巨核细胞发育成熟障碍，表现为巨核细胞体积变小，胞质内颗粒减少，幼稚巨核细胞增加；③有血小板形成的巨核细胞显著减少（<30%）；④红系及粒、单核系正常。

（三）血小板动力学

超过2/3的患者动力学无明显加速。

（四）血浆血小板生成素（thrombopoietin，TPO）水平

与正常人无统计学差异。

（五）其他

可有程度不等的正常细胞或小细胞低色素性贫血。少数可发现自身免疫性溶血的证据（Evans综合征）。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断要点

①至少2次化验血小板计数减少，血细胞形态无异常；②体检脾脏一般不增大；③骨髓检查巨核细胞数正常或增多，有成熟障碍；④排除其他继发性血小板减少症。

（二）鉴别诊断

本病的确诊需排除继发性血小板减少症，如再生障碍性贫血、脾功能亢进、骨髓增生异常综合征、白血病、系统性红斑狼疮、药物性免疫性血小板减少等。本病与过敏性紫癜不难鉴别。

（三）分型与分期

1. 新诊断的ITP　指确诊后3个月以内的ITP患者。

2. 持续性ITP　指确诊后3～12个月血小板持续减少的ITP患者。

3. 慢性ITP　指血小板减少持续超过12个月的ITP患者。

4. 重症ITP　指血小板<10×10^9/L，且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生了新的出血症状，需要用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗的药物剂量。

5. 难治性ITP　指满足以下所有三个条件的患者：脾切除后无效或者复发；仍需要治疗以降低出血的危险；除外了其他引起血小板减少症的原因，确诊为ITP。

【治疗】

（一）一般治疗

出血严重者应注意休息。血小板低于20×10^9/L者，应严格卧床，避免外伤。止血药的应用及局部止血见本篇第十四章。

笔记

（二）观察

ITP 患者如无明显出血倾向，血小板计数高于 30×10^9/L，无手术、创伤，且不从事增加患者出血危险的工作或活动，发生出血的风险较小，可嘱临床观察暂不进行药物治疗。

（三）首次诊断 ITP 的一线治疗

1. 糖皮质激素 一般情况下为首选治疗，近期有效率约为 80%。

（1）作用机制：①减少自身抗体生成及减轻抗原抗体反应；②抑制单核-巨噬细胞系统对血小板的破坏；③改善毛细血管通透性；④刺激骨髓造血及血小板向外周血的释放等。

（2）剂量与用法：常用泼尼松 1mg/(kg·d)，分次或顿服，待血小板升至正常或接近正常后，1 个月内快速减至最小维持量 5～10mg/d，无效者 4 周后停药。也可使用口服大剂量地塞米松（HD-DXM），剂量 40mg/d×4 天，口服用药，无效患者可在半月后重复一次。应用时，注意监测血压、血糖的变化，预防感染，保护胃黏膜。

2. 静脉输注丙种球蛋白（IVIg） 主要用于：①ITP 的急症处理；②不能耐受糖皮质激素或者脾切除前准备；③合并妊娠或分娩前。常用剂量 400mg/(kg·d)×5 天；或 1.0g/(kg·d)×2 天。

（四）ITP 的二线治疗

1. 脾切除

（1）适应证：①正规糖皮质激素治疗无效，病程迁延 6 个月以上；②糖皮质激素维持量需大于 30mg/d；③有糖皮质激素使用禁忌证。

（2）禁忌证：①年龄小于 2 岁；②妊娠期；③因其他疾病不能耐受手术。脾切除治疗的近期有效率约为 70%～90%，长期有效率 40%～50%。无效者对糖皮质激素的需要量亦可减少。

2. 药物治疗

（1）抗 CD20 单克隆抗体：抗 CD20 的人鼠嵌合抗体，375mg/m^2 静注，每周一次，连用 4 周。可有效清除体内 B 淋巴细胞，减少自身抗体生成。

（2）血小板生成药物：此类药物的耐受性良好，副作用轻微，但骨髓纤维化、中和性抗体的产生以及血栓形成的风险等尚待进一步观察。一般用于糖皮质激素治疗无效或难治性 ITP 患者。主要包括：重组人血小板生成素（rhTPO）、TPO 拟肽罗米司亭（romiplostim）以及非肽类 TPO 类似物艾曲波帕（eltrombopag）。

（3）长春新碱：每次 1mg，每周一次，静脉注射，4～6 周为一疗程。

（4）环孢素 A：主要用于难治性 ITP 的治疗。250～500mg/d，口服，维持量 50～100mg/d，可持续半年以上。

（5）其他：如硫唑嘌呤、环磷酰胺、霉酚酸酯等免疫抑制剂，以及达那唑等药物。

（五）急症的处理

适用于：①血小板低于 20×10^9/L 者；②出血严重、广泛者；③疑有或已发生颅内出血者；④近期将实施手术或分娩者。

1. 血小板输注 成人按 10～20 单位/次给予，根据病情可重复使用（从 200ml 循环血中单采所得的血小板为 1 单位血小板）。有条件的地方尽量使用单采血小板。

2. 静脉输注丙种球蛋白（IVIg） 剂量及用法同上。作用机制与单核巨噬细胞 Fc 受体封闭、抗体中和及免疫调节等有关。

3. 大剂量甲泼尼龙 1g/d，静脉注射，3～5 次为一疗程，可通过抑制单核-巨噬细胞系统而发挥治疗作用。

第三节 血栓性血小板减少性紫癜

笔记

血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura，TTP）是一种较少见的弥散性

微血管血栓-出血综合征。临床以血小板减少性紫癜、微血管病性溶血、神经精神症状、肾损害和发热典型五联征表现为特征。

【病因与发病机制】

多数获得性 TTP 病因不明，少数继发于妊娠、药物、自身免疫性疾病、严重感染、肿瘤、造血干细胞移植等。

现已证实 TTP 患者血管性血友病因子裂解酶(vWF-cp)缺乏或活性降低，不能正常降解超大分子 vWF(UL-vWF)，聚集的 UL-vWF 促进血小板黏附与聚集，在微血管内形成血小板血栓，血小板消耗性减少，继发出血，微血管管腔狭窄，红细胞破坏，受累组织器官损伤或功能障碍。遗传性 TTP 患者多为基因突变所致的 vWF-cp 缺乏和活性降低；获得性 TTP 患者存在抗 vWF-cp 自身抗体；或存在抗 CD36 自身抗体，刺激内皮细胞释放过多 UL-vWF。

【临床表现】

TTP 可发生于任何年龄，多为 15～50 岁，女性多见。出血和神经精神症状为该病最常见的表现。以皮肤黏膜和视网膜出血为主，严重者可发生内脏及颅内出血。神经精神症状可表现为头痛、意识紊乱、淡漠、失语、惊厥、视力障碍、谵妄和偏瘫等，变化多端。微血管病性溶血表现为皮肤、巩膜黄染，尿色加深。肾脏表现有蛋白尿、血尿和不同程度的肾功能损害。发热见于半数患者。并非所有患者均具有五联征表现。

TTP 可根据有无明确的病因分为原发性 TTP 和继发性 TTP；根据有无遗传背景分为遗传性 TTP 和获得性 TTP；也可根据起病急缓和病程分为急性和慢性。

【实验室检查】

（一）血象

可见不同程度贫血，网织红细胞升高，破碎红细胞大于 2%；血小板低于 50×10^9/L。

（二）溶血检查

可见结合珠蛋白降低，血清胆红素升高，LDH 升高，血红蛋白尿等血管内溶血表现。

（三）出凝血检查

出血时间延长。一般无典型 DIC 实验室改变。vWF 多聚体分析可见 UL-vWF。

（四）血管性血友病因子裂解酶活性分析

遗传性 TTP 患者 vWF-cp 活性低于 5%，部分获得性 TTP 患者也可显著降低，同时血浆中可测得该酶的抑制物。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断要点

临床主要根据特征性的五联征表现作为诊断依据。血小板减少伴神经精神症状时应高度怀疑本病。血涂片镜检发现破碎红细胞、vWF 多聚体分析发现 UL-vWF、vWF-cp 活性降低均有助于诊断。

（二）鉴别诊断

①溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndromes，HUS)是一种主要累及肾脏的微血管病，儿童发病率高，常有前驱感染史，神经精神症状少见；②DIC；③Evans 综合征；④SLE；⑤PNH；⑥妊娠高血压综合征。

【治疗】

（一）血浆置换和输注新鲜冷冻血浆

血浆置换为首选治疗，置换液应选用新鲜血浆或冷冻血浆(FFP)。

由于 TTP 病情凶险，诊断明确或高度怀疑本病时，应即刻开始治疗。遗传性 TTP 患者可输注 FFP。

笔记

（二）其他疗法

糖皮质激素，大剂量静脉输注丙种球蛋白、长春新碱、环孢素 A、环磷酰胺、抗 CD20 单抗等对获得性 TTP 可能有效。

【病程及预后】

80% 以上的患者通过血浆置换治疗可以长期存活。

（侯 明）

笔记



第十六章　凝血障碍性疾病

凝血障碍性疾病是凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。凝血障碍性疾病大致可分为先天性或遗传性和获得性两类。前者与生俱来，多为单一性凝血因子缺乏，如血友病等；后者发病于出生后，常存在明显的基础疾病，多为复合性凝血因子减少，如维生素 K 依赖凝血因子缺乏症等。

第一节　血　友　病

血友病（hemophilia）是一组因遗传性凝血活酶生成障碍引起的出血性疾病，包括血友病 A 和血友病 B，其中以血友病 A 较为常见。血友病以阳性家族史、幼年发病、自发或轻度外伤后出血不止、血肿形成及关节出血为特征。血友病的社会人群发病率为 5～10/10 万。我国血友病登记信息管理系统数据显示，国内血友病 A 患者约占 85%，血友病 B 约占 12%。

【病因与遗传规律】

（一）病因

血友病 A 又称 FⅧ缺乏症，是临床上最常见的遗传性出血性疾病。FⅧ在循环中与 vWF 以复合物形式存在。前者被激活后参与 FX 的内源性激活；后者作为一种黏附分子参与血小板与受损血管内皮的黏附，并有稳定及保护 FⅧ的作用。

FⅧ基因位于 X 染色体长臂末端（Xq28），当其因遗传或突变而出现缺陷时，人体不能合成足量的 FⅧ，导致内源性途径凝血障碍及出血倾向的发生。

血友病 B 又称遗传性 FⅨ缺乏症。FⅨ为一种单链糖蛋白，被 FⅪa 等激活后参与内源性 FX 的激活。FⅨ基因位于 X 染色体长臂末端（Xq26-q）。遗传或突变使之缺陷时，不能合成足够量的 FⅨ，造成内源性途径凝血障碍及出血倾向。

（二）遗传规律

血友病 A、B 均属 X 连锁隐性遗传性疾病。其遗传规律见图 6-16-1。

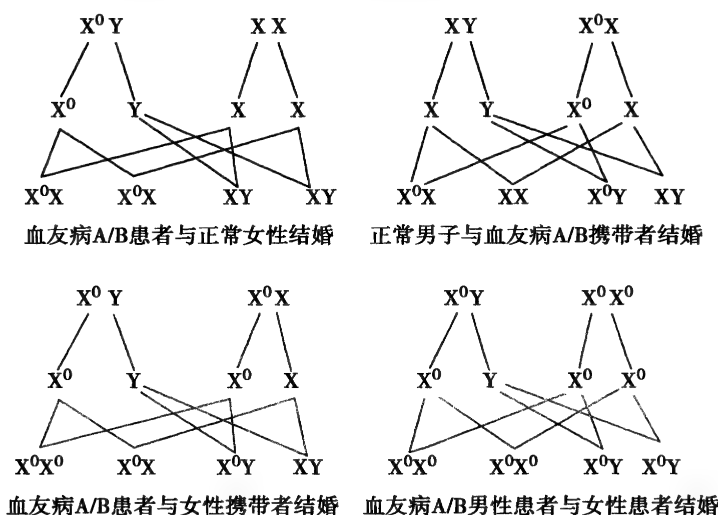


图 6-16-1　血友病 A、B 遗传规律

注：XY 正常男性；XX 正常女性；X^0Y 血友病 A/B 男性患者；X^0X 血友病 A/B 女性携带者；X^0X^0 血友病 A/B 女性患者

笔记

【临床表现】

（一）出血

出血的轻重与血友病类型及相关因子缺乏程度有关。血友病 A 出血较重，血友病 B 则较轻。按血浆 FⅧ:C 的活性，可将血友病 A 分为 3 型：①重型：FⅧ:C 活性低于 1%；②中型：FⅧ:C 活性为 1% ~5%；③轻型：FⅧ:C 活性为 6% ~30%。

血友病的出血多为自发性或轻度外伤、小手术后（如拔牙、扁桃体切除）出血不止，且具备下列特征：①与生俱来，伴随终身；②常表现为软组织或深部肌肉内血肿；③负重关节如膝、踝关节等反复出血甚为突出，最终可致关节肿胀、僵硬、畸形，可伴骨质疏松、关节骨化及相应肌肉萎缩（血友病关节）。

（二）血肿压迫症状及体征

血肿压迫周围神经可致局部疼痛、麻木及肌肉萎缩；压迫血管可致相应供血部位缺血性坏死或淤血、水肿；口腔底部、咽后壁、喉及颈部出血可致呼吸困难甚至窒息；压迫输尿管致排尿障碍；腹膜后出血可引起麻痹性肠梗阻。

【实验室检查】

（一）筛选试验

出血时间、凝血酶原时间、血小板计数、血小板聚集功能正常，APTT 延长，但 APTT 不能鉴别血友病的类型。

（二）临床确诊试验

FⅧ活性测定辅以 FⅧ:Ag 测定和 FⅨ活性测定辅以 FⅨ:Ag 测定可以确诊血友病 A 和血友病 B，同时根据结果对血友病进行临床分型；同时应行 vWF:Ag 测定（血友病患者正常），可与血管性血友病鉴别。

（三）基因诊断试验

主要用于携带者检测和产前诊断，目前用于基因分析的方法主要有 DNA 印迹法、限制性内切酶片段长度多态性等。产前诊断可在妊娠第 10 周左右进行绒毛膜活检确定胎儿的性别及通过胎儿的 DNA 检测致病基因；在妊娠的第 16 周左右行羊水穿刺。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断参考标准

1. 血友病 A

（1）临床表现：①男性患者，有或无家族史，有家族史者符合 X 连锁隐性遗传规律；②关节、肌肉、深部组织出血，可呈自发性，或发生于轻度损伤、小型手术后，易引起血肿及关节畸形。

（2）实验室检查：①出血时间、血小板计数及 PT 正常；②APTT 重型明显延长；③FⅧ:C 水平明显低下；④vWF:Ag 正常。

2. 血友病 B

（1）临床表现：基本同血友病 A，但程度较轻。

（2）实验室检查：①出血时间、血小板计数及 PT 正常；②APTT 重型延长，轻型可正常；③FⅨ抗原及活性减低或缺乏。

（二）鉴别诊断

主要应与血管性血友病鉴别，见本章第二节。

【治疗与预防】

治疗原则是以替代治疗为主的综合治疗：①加强自我保护，预防损伤出血极为重要；②尽早有效地处理患者出血，避免并发症的发生和发展；③禁用阿司匹林、非甾体类抗炎药及其他可能干扰血小板聚集的药物；④家庭治疗及综合性血友病诊治中心的定期随访；⑤出血严重患者提倡预防治疗。

笔记

（一）一般治疗

止血处理见本篇第十四章。

（二）替代疗法

目前血友病的治疗仍以替代疗法为主，即补充缺失的凝血因子，它是防治血友病出血最重要的措施。主要制剂有基因重组的纯化 FⅧ、FⅧ浓缩制剂、新鲜冰冻血浆、冷沉淀物（FⅧ浓度较血浆高 5 ~ 10 倍）以及凝血酶原复合物等。

FⅧ及 FⅨ的半衰期分别为 8 ~ 12 小时及 18 ~ 24 小时，故补充 FⅧ需连续静脉滴注或每日 2 次；FⅨ每日 1 次即可。

FⅧ及 FⅨ剂量：每千克体重输注 1U FⅧ能使体内 FⅧ:C 水平提高 2%；每千克体重输注 1U FⅨ能使体内 FⅨ:C 水平提高 1%。最低止血要求 FⅧ:C 或 FⅨ水平达 20% 以上，出血严重或欲行中型以上手术者，应使 FⅧ或 FⅨ活性水平达 40% 以上。

凝血因子的补充一般可采取下列公式计算：

FⅧ剂量（IU）= 体重（kg）×所需提高的活性水平（%）÷2。

FⅨ剂量（IU）= 体重（kg）×所需提高的活性水平（%）。

血友病患者反复输注血液制品后会产生 FⅧ或 FⅨ抑制物，其发生率大约为 10%。通过检测患者血浆 FⅧ或 FⅨ抑制物滴度可确定，主要通过免疫抑制治疗（包括糖皮质激素、静脉注射人免疫球蛋白等）及旁路治疗来改善出血，后者包括使用凝血酶原复合物及重组人活化因子Ⅶ（rFⅦa）。rFⅦa 具有很好的安全性，常用剂量是 90μg/kg，每 2 ~ 3 小时静脉注射，直至出血停止。

（三）其他药物治疗

1. 去氨加压素（desmopressin，DDAVP）　是一种半合成的抗利尿激素，可促进内皮细胞释放储存的 vWF 和 FⅧ。常用剂量为 0.3μg/kg，置于 30 ~ 50ml 生理盐水内快速滴入，每 12 小时 1 次。

2. 抗纤溶药物　通过保护已形成的纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。常用的有氨基已酸和氨甲环酸等。但有泌尿系出血和休克、肾功能不全时慎用或禁用纤溶抑制品。

（四）家庭治疗

血友病患者的家庭治疗在国外已广泛应用。除有抗 FⅧ:C 抗体、病情不稳定、小于 3 岁的患儿外，均可安排家庭治疗。血友病患者及其家属应接受有关疾病的病理、生理、诊断及治疗知识的教育，家庭治疗最初应在专业医师的指导下进行。除传授注射技术外，还包括血液病学、矫形外科、精神、心理学、物理治疗以及艾滋病和病毒性肝炎的预防知识等。

（五）外科治疗

有关节出血者应在替代治疗的同时，进行固定及理疗等处理。对反复关节出血而致关节强直及畸形的患者，可在补充足量 FⅧ或 FⅨ的前提下，行关节成型或人工关节置换术。

（六）基因疗法

已有实验研究成功将 FⅧ及 FⅨ合成的正常基因，通过载体以直接或间接方式转导入动物模型体内，以纠正血友病的基因缺陷，生成具有生物活性的 FⅧ或 FⅨ。但应用于临床有待进一步的探索和研究。

（七）预防

由于本病目前尚无根治方法，因此预防更为重要。血友病的出血多数与损伤有关，预防损伤是防止出血的重要措施之一，医务人员应向患者家属、学校、工作单位及本人介绍有关血友病出血的预防知识。对活动性出血的患者，应限制其活动范围和活动强度。一般血友病患者，应避免剧烈或易致损伤的活动、运动及工作，减少出血的危险；建立遗传咨询，严格婚前检查，加强产前诊断，是减少血友病发生的重要方法。

笔记

第二节 血管性血友病

血管性血友病(von Willebrand disease,vWD)亦称为 von Willebrand 病,是临床上常见的一种常染色体遗传性出血性疾病,多为显性遗传。以自幼发生的出血倾向、出血时间延长、血小板黏附性降低、瑞斯托霉素诱导的血小板聚集缺陷,及血浆 vWF 抗原缺乏或结构异常为特点。其发病率约 1～10/1000 人。获得性血管性血友病可在多种疾病的基础上发生,少数患者可无基础疾病。

【病因与发病机制】

vWF 主要存在于内皮细胞、巨核细胞及血小板,其主用生理功能是:①与 FⅧ:C 以非共价键结合成 vWF-FⅧ:C 复合物,vWF 增加 FⅧ:C 稳定性、防止其降解,并促进其生成及释放;②vWF 在血小板与血管壁的结合中起着重要的桥梁作用。血小板活化时,vWF 的一端与血小板糖蛋白Ⅰb 结合,另一端则与受损伤血管壁的纤维结合蛋白及胶原结合,使血小板能牢固地黏附于血管内皮。根据 vWD 发病机制,vWD 可分为三种类型:1 型和 3 型 vWD 为 vWF 量的缺陷,2 型 vWD 为 vWF 质的缺陷。2 型 vWD 又可分为 2A、2B、2M 和 2N 四种亚型。

vWF 基因位于 12 号染色体短臂末端,当其缺陷时,vWF 生成减少或功能异常,伴随 FⅧ:C 中度减低,血小板黏附、聚集功能障碍。

获得性血管性血友病涉及多种发病机制。最常见的是产生具有抗 vWF 活性的抑制物,主要为 IgG;其次为肿瘤细胞吸附 vWF,使血浆 vWF 减少;另外,抑制物可与 vWF 的非活性部位结合形成复合物,加速其在单核-巨噬细胞系统的破坏。

【临床表现】

出血倾向是本病的突出表现。与血友病比较,其出血在临床上有以下特征:①出血以皮肤黏膜为主,如鼻出血、牙龈出血、瘀斑等,外伤或小手术(如拔牙)后的出血也较常见;②男女均可发病,女性青春期患者可有月经过多及分娩后大出血;③出血可随年龄增长而减轻,此可能与随着年龄增长而 vWF 活性增高有关;④自发性关节、肌肉出血相对少见,由此致残者亦少。

【实验室检查】

1. **出血筛选检查** 包括全血细胞计数、APTT/PT、血浆纤维蛋白原测定。筛选检查结果多正常或仅有 APTT 延长且可被正常血浆纠正。

2. **诊断实验** 血浆 vWF 抗原测定(vWF:Ag),血浆 vWF 瑞斯托霉素辅因子活性(vWF:RCo)以及血浆 FⅧ凝血活性(FⅧ:C)测定。有一项或一项以上诊断实验结果异常者,需进行以下分型诊断实验。

3. **vWD 分型诊断实验** 包括:①血浆 vWF 多聚体分析;②瑞斯托霉素诱导的血小板聚集(RIPA);③血浆 vWF 胶原结合试验(vWF:CB);④血浆 vWF 因子Ⅷ结合活性(vWF:FⅧB)。

对有明确出血史或出血性疾病家族史患者,建议分步进行上述实验室检查,以明确 vWD 诊断并排除其他出血相关疾病。

【诊断与分型】

(一)诊断要点

1. 有或无家族史,有家族史者多数符合常染色体显性或隐性遗传规律;
2. 有自发性出血或外伤、手术后出血增多史,并符合 vWD 临床表现特征;
3. 血浆 vWF:Ag<30% 和(或)vWF:RCo<30%;FⅧ:C<30% 见于 2N 型和 3 型 vWD;
4. 排除血友病、获得性 vWD、血小板型 vWD、遗传性血小板病等。

(二)鉴别诊断

本病根据 vWF:Ag 测定可与血友病 A、B 鉴别,根据血小板形态可与巨血小板综合征鉴别。

笔记

（三）分型

vWD 分型诊断见表 6-16-1。

表 6-16-1 血管性血友病的常见分型

类型	特 点
1 型	vWF 量的部分缺乏
2 型	vWF 质的异常
2A 型	缺乏高-中分子量 vWF 多聚体，导致血小板依赖性的功能减弱
2B 型	对血小板膜 GPIb 亲和性增加，使高分子量 vWF 多聚体缺乏
2M 型	vWF 依赖性血小板黏附能力降低，vWF 多聚体分析正常
2N 型	vWF 对因子Ⅷ亲和力明显降低
3 型	vWF 量的完全缺失

【治疗】

在出血发作时或围术期，通过提升血浆 vWF 水平发挥止血效果，并辅以其他止血药物。应根据 vWD 类型和出血发作特征选择治疗方法。反复严重关节、内脏出血者，可以采用预防治疗。

（一）去氨加压素（DDAVP）

通过刺激血管内皮细胞释放储备的 vWF，提升血浆 vWF 水平。适用于 1 型 vWD；对 2A、2M、2N 型 vWD 部分有效；对 3 型 vWD 无效；对 2B 型 vWD 慎用。推荐剂量：0.3μg/kg，稀释于 30～50ml 生理盐水中，缓慢静脉注射（至少 30 分钟）。间隔 12～24 小时可重复使用，但多次使用后疗效下降。DDAVP 的副作用有面部潮红、头痛、心率加快等，反复使用可发生水潴留和低钠血症，需限制液体摄入；对有心脑血管疾病的老年患者慎用。

（二）替代治疗

适用于出血发作或围术期的各型 vWD 患者，以及 DDAVP 治疗无效患者。选用血源性含 vWF 浓缩制剂或重组 vWF 制剂，如条件限制可使用冷沉淀物或新鲜血浆，存在输血相关疾病传播风险。使用剂量以 vWD 类型和出血发作特征而定。剂量标定以制剂的 vWF：RCo 单位数或 FⅧ：C单位数为准。

（三）其他治疗

抗纤溶药物：6-氨基己酸首剂 4～5g，静脉滴注；后每小时 1g 至出血控制；24 小时总量不超过 24g。氨甲环酸 10mg/kg 静脉滴注，每 8 小时一次。抗纤溶药物偶有血栓形成危险，肾实质出血或上尿路出血者禁用。牙龈出血时可局部使用。此外，局部使用凝血酶或纤维蛋白凝胶对皮肤、黏膜出血治疗有辅助作用。

（胡 豫）

笔记



第十七章　弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)是在许多疾病基础上,以微血管体系损伤为病理基础,凝血及纤溶系统被激活,导致全身微血管血栓形成,凝血因子大量消耗并继发纤溶亢进,引起全身出血及微循环衰竭的临床综合征。

【病因】

(一)严重感染

是诱发DIC的主要病因之一。

1. 细菌感染　革兰阴性菌感染如脑膜炎球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌感染等,革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌感染等。

2. 病毒感染　流行性出血热、重症肝炎等。

3. 立克次体感染　斑疹伤寒等。

4. 其他感染　脑型疟疾、钩端螺旋体病、组织胞浆菌病等。

(二)恶性肿瘤

是诱发DIC的主要病因之一,近年来有上升趋势。常见者如急性早幼粒白血病、淋巴瘤、前列腺癌、胰腺癌及其他实体瘤。

(三)病理产科

见于羊水栓塞、感染性流产、死胎滞留、重度妊娠高血压综合征、子宫破裂、胎盘早剥、前置胎盘等。

(四)手术及创伤

富含组织因子的器官如脑、前列腺、胰腺、子宫及胎盘等,可因手术及创伤等释放组织因子(TF),诱发DIC。大面积烧伤、严重挤压伤、骨折也易致DIC。

(五)严重中毒或免疫反应

毒蛇咬伤、输血反应、移植排斥等也易致DIC。

(六)其他

如恶性高血压、巨大血管瘤、急性胰腺炎、重症肝炎、溶血性贫血、急进型肾炎、糖尿病酮症酸中毒、系统性红斑狼疮、中暑等。

【发病机制】

1. 组织损伤　感染、肿瘤溶解、严重或广泛创伤、大型手术等因素导致TF或组织因子类物质释放入血,激活外源性凝血系统。蛇毒等外源性物质亦可激活此途径,或直接激活FX及凝血酶原。

2. 血管内皮损伤　感染、炎症及变态反应、缺氧等引起血管内皮损伤,导致TF释放进而启动凝血系统。

3. 血小板活化　各种炎症反应、药物、缺氧等可诱发血小板聚集及释放反应,通过多种途径激活凝血。

4. 纤溶系统激活　上述致病因素亦可同时通过直接或间接方式激活纤溶系统,致凝血-纤溶平衡进一步失调。

研究表明,由炎症等导致的单核细胞、血管内皮TF过度表达及释放,某些病态细胞(如恶性肿瘤细胞)及受损伤组织TF的异常表达及释放,是DIC最重要的始动机制。凝血酶与纤溶酶的形成是DIC发生过程中导致血管内微血栓、凝血因子减少及纤溶亢进的两个关键机制。炎症和

笔记

凝血系统相互作用，炎症因子加重凝血异常，而凝血异常又可加剧炎症反应，形成恶性循环。感染时蛋白C系统严重受损，蛋白C水平降低且激活受抑，使活化蛋白C水平降低，导致抗凝系统活性降低，加剧了DIC的发病过程。

下列因素可促进DIC的发生：①单核-巨噬系统受抑，见于重症肝炎、大剂量使用糖皮质激素等；②纤溶系统活性降低；③高凝状态，如妊娠等；④其他因素如缺氧、酸中毒、脱水、休克等。

【病理及病理生理】

（一）微血栓形成

微血栓形成是DIC的基本和特异性病理变化。其发生部位广泛，多见于肺、肾、脑、肝、心、肾上腺、胃肠道及皮肤、黏膜等部位。主要为纤维蛋白血栓及纤维蛋白-血小板血栓。

（二）凝血功能异常

①高凝状态：为DIC的早期改变。②消耗性低凝状态：出血倾向，PT显著延长，血小板及多种凝血因子水平低下。此期持续时间较长，常构成DIC的主要临床特点及实验检测异常。③继发性纤溶亢进状态：多出现在DIC后期，但亦可在凝血激活的同时，甚至成为某些DIC的主要病理过程。

（三）微循环障碍

毛细血管微血栓形成、血容量减少、血管舒缩功能失调、心功能受损等因素造成微循环障碍。

【临床表现】

DIC的临床表现可因原发病、DIC类型、分期不同而有较大差异。

（一）出血倾向

特点为自发性、多发性出血，部位可遍及全身，多见于皮肤、黏膜、伤口及穿刺部位；其次为某些内脏出血，严重者可发生颅内出血。

（二）休克或微循环衰竭

为一过性或持续性血压下降，早期即出现肾、肺、大脑等器官功能不全，表现为肢体湿冷、少尿、呼吸困难、发绀及神志改变等。休克程度与出血量常不成比例。顽固性休克是DIC病情严重、预后不良的征兆。

（三）微血管栓塞

可发生在浅层的皮肤、消化道黏膜的微血管，但临床上较少出现局部坏死和溃疡。而由于深部器官微血管栓塞导致的器官衰竭在临床上却更为常见，可表现为顽固性的休克、呼吸衰竭、意识障碍、颅内高压和肾衰竭等。

（四）微血管病性溶血

表现为进行性贫血，贫血程度与出血量不成比例，偶见皮肤、巩膜黄染。

（五）原发病临床表现

【诊断与鉴别诊断】

（一）国内诊断标准

1. 临床表现

（1）存在易引起DIC的基础疾病。

（2）有下列两项以上临床表现：①多发性出血倾向；②不易用原发病解释的微循环衰竭或休克；③多发性微血管栓塞的症状、体征，如皮肤、皮下、黏膜栓塞性坏死及早期出现的肺、肾、脑等脏器衰竭；④抗凝治疗有效。

2. 实验检查指标　同时有下列三项以上异常：①血小板<100×10^9/L或进行性下降，肝病、白血病患者血小板<50×10^9/L。②血浆纤维蛋白原含量<1.5g/L或进行性下降，或>4g/L，白血病及其他恶性肿瘤<1.8g/L，肝病<1.0g/L。③3P试验阳性或血浆FDP>20mg/L，肝病、白血病

笔记

FDP>60mg/L,或D-二聚体水平升高或阳性。④PT缩短或延长3秒以上,肝病、白血病延长5秒以上,或APTT缩短或延长10秒以上。

(二) 国际血栓和止血协会(ISTH)标准

该标准应用简单易行的检测项目(包括血小板计数,凝血酶原时间,纤维蛋白原浓度,纤维蛋白相关标记物)对DIC进行积分,较为规范和标准。

(三) 鉴别诊断

1. 重症肝炎 鉴别要点见表6-17-1。

表6-17-1 DIC与重症肝炎的鉴别要点

	DIC	重症肝炎
微循环衰竭	早、多见	晚、少见
黄疸	轻、少见	重、极常见
肾功能损伤	早、多见	晚、少见
红细胞破坏	多见(50%~90%)	罕见
FⅧ:C	降低	正常
D-二聚体	增加	正常或轻度增加

2. 血栓性血小板减少性紫癜(TTP) 鉴别要点见表6-17-2。

表6-17-2 DIC与血栓性血小板减少性紫癜的鉴别要点

	DIC	TTP
起病及病程	多数急骤、病程短	可急可缓、病程长
微循环衰竭	多见	少见
黄疸	轻、少见	极常见,较重
FⅧ:C	降低	正常
vWF裂解酶	多为正常	多为显著降低
血栓性质	纤维蛋白血栓为主	血小板血栓为主

3. 原发性纤维蛋白溶解亢进症 鉴别要点见表6-17-3。

表6-17-3 DIC与原发性纤溶亢进症的鉴别要点

	DIC	原发性纤溶亢进症
病因或基础疾病	种类繁多	多为手术、产科意外
微循环衰竭	多见	少见
微血管栓塞	多见	罕见
微血管病性溶血	多见	罕见
血小板计数	降低	正常
血小板活化产物	增高	正常
D-二聚体	增高或阳性	正常或阴性
红细胞形态	破碎或畸形	正常

笔记

【治疗】

（一）治疗基础疾病及消除诱因

如控制感染，治疗肿瘤，产科及外伤；纠正缺氧、缺血及酸中毒等。是终止 DIC 病理过程的最为关键和根本的治疗措施。

（二）抗凝治疗

抗凝治疗是终止 DIC 病理过程，减轻器官损伤，重建凝血-抗凝平衡的重要措施。一般认为，DIC 的抗凝治疗应在处理基础疾病的前提下，与凝血因子补充同步进行。临床上常用的抗凝药物为肝素，主要包括普通肝素和低分子量肝素。

1. 使用方法

（1）普通肝素：急性 DIC 每日 10 000～30 000U/d，一般 12 500U/d 左右，每 6 小时用量不超过 5000U，静脉点滴，根据病情可连续使用 3～5 天。

（2）低分子量肝素：与肝素钠相比，其抑制 FⅩa 作用较强，较少依赖 AT，较少引起血小板减少，出血并发症较少，半衰期较长，生物利用度较高。常用剂量为 75～150IUAⅩa（抗活化因子Ⅹ国际单位）/（kg·d），一次或分两次皮下注射，连用 3～5 天。

2. 适应证与禁忌证

（1）适应证：①DIC 早期（高凝期）；②血小板及凝血因子呈进行性下降，微血管栓塞表现（如器官衰竭）明显的患者；③消耗性低凝期但病因短期内不能去除者，在补充凝血因子情况下使用。

（2）禁忌证：①手术后或损伤创面未经良好止血者；②近期有大咯血或有大量出血的活动性消化性溃疡；③蛇毒所致 DIC；④DIC 晚期，患者有多种凝血因子缺乏及明显纤溶亢进。

3. 监测　普通肝素使用的血液学监测最常用者为 APTT，肝素治疗使其延长为正常值的 1.5～2.0 倍时即为合适剂量。普通肝素过量可用鱼精蛋白中和，鱼精蛋白 1mg 可中和肝素 100U。低分子肝素常规剂量下无需严格血液学监测。

（三）替代治疗

适用于有明显血小板或凝血因子减少证据，已进行病因及抗凝治疗，DIC 未能得到良好控制，有明显出血表现者。

1. 新鲜冷冻血浆等血液制品　每次 10～15ml/kg。

2. 血小板悬液　未出血的患者血小板计数低于 $20\times10^9/L$，或者存在活动性出血且血小板计数低于 $50\times10^9/L$ 的 DIC 患者，需紧急输入血小板悬液。

3. 纤维蛋白原　首次剂量 2.0～4.0g，静脉滴注。24 小时内给予 8.0～12.0g，可使血浆纤维蛋白原升至 1.0g/L。由于纤维蛋白原半减期较长，一般每 3 天用药一次。

4. FⅧ及凝血酶原复合物　偶在严重肝病合并 DIC 时考虑应用。

（四）纤溶抑制药物

临床上一般不使用，仅适用于 DIC 的基础病因及诱发因素已经去除或控制，并有明显纤溶亢进的临床及实验证据，继发性纤溶亢进已成为迟发性出血主要或唯一原因的患者。常用药物见本篇第十四章。

（五）溶栓疗法

由于 DIC 主要形成微血管血栓，并多伴有纤溶亢进，因此原则上不使用溶栓剂。

（六）其他治疗

糖皮质激素不作常规应用，但下列情况可予以考虑：①基础疾病需糖皮质激素治疗者；②感染-中毒休克并且 DIC 已经有效抗感染治疗者；③并发肾上腺皮质功能不全者。

（胡　豫）

笔记



第十八章　血栓性疾病

血栓形成(thrombosis)是指在一定条件下,血液有形成分在血管内(多数为小血管)形成栓子,造成血管部分或完全堵塞、相应部位血供障碍的病理过程。依血栓组成成分可分为血小板血栓、红细胞血栓、纤维蛋白血栓、混合血栓等。按发生血栓形成的血管类型可分为动脉血栓、静脉血栓及微血管血栓。

血栓栓塞(thromboembolism)是血栓由形成部位脱落,在随血流移动的过程中部分或全部堵塞某些血管,引起相应组织和(或)器官缺血、缺氧、坏死(动脉血栓)及淤血、水肿(静脉血栓)的病理过程。

以上两种病理过程所引起的疾病,临床上称为血栓性疾病。

【病因与发病机制】

本类疾病的病因及发病机制十分复杂,迄今尚未完全阐明,但有关血栓形成的基本条件及机制,Virchow 提出的血栓形成“三要素”即血管壁异常、血液成分改变、血流异常的理论至今仍适用。下列是近年来围绕“三要素”对血栓形成发病机制研究的一些认识。

(一)血管壁损伤

血管内皮细胞能生成和释放一些生物活性物质,分别具有抗血栓形成和促血栓形成作用。当血管内皮细胞因机械(如动脉粥样硬化)、化学(如药物)、生物(如内毒素)、免疫及血管自身病变等因素受损伤时,其抗栓和促栓机制失衡,如血小板活化因子释放增多促进血小板的黏附、聚集和活化;内皮素-1 增多,前列环素 I_2 减少导致血管壁痉挛;组织因子表达增高使促凝活性增强;抗凝活性下降;纤溶机制异常。上述因素均促进血栓的形成。

(二)血液成分的改变

1. 血小板数量增加,活性增强　凡是血管内皮损伤、血流切变应力改变、某些药物和各种疾病(如系统性红斑狼疮)都可导致血小板功能亢进,活性增强,从而形成血栓;临床上,血小板数量增多,特别是超过 $800\times10^9/L$ 时可有血栓形成倾向。

2. 凝血因子异常　包括疾病引起的纤维蛋白原增加,不良生活习惯等原因引起的因子Ⅶ活性增高,手术、创伤使凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ升高等均促使血栓形成。

3. 抗凝系统减弱　包括遗传性或获得性的抗凝蛋白含量及活性异常:①抗凝血酶(AT)减少或缺乏;②蛋白 C(PC)及蛋白 S(PS)缺乏症;③由 FⅤ等结构异常引起的活化蛋白 C 抵抗(APC-R)现象。

4. 纤溶活力降低　临床常见有:①纤溶酶原结构或功能异常,如异常纤溶酶原血症等;②纤溶酶原激活剂(PA)释放障碍;③纤溶酶活化剂抑制物过多。这些因素导致人体对纤维蛋白的清除能力下降,有利于血栓形成及增大。

(三)血液流变学异常

各种原因引起的血液黏滞度增高、红细胞变形能力下降等,均可导致全身或局部血流淤滞、缓慢,为血栓形成创造条件。如高纤维蛋白原血症、高脂血症、脱水、红细胞增多症等。

此外,临床中使用的多种药物亦与血栓形成有密切关系,如肝素、避孕药、抗纤溶药物、天冬酰胺酶等。

【临床表现】

(一)易栓症(thrombophilia)

是指存在易发生血栓的遗传性或获得性缺陷。遗传性易栓症的特点是有血栓家族史,无明

笔记

显诱因的多发性、反复的血栓形成，年轻时（<45 岁）发病，对常规抗血栓治疗效果不佳，较常见的是遗传性 PC 缺陷症。获得性易栓症可见于肝病、肾病综合征、系统性红斑狼疮及抗磷脂抗体综合征。

（二）不同类型血栓形成的临床特点

1. 静脉血栓　最为多见。常见于深静脉如腘静脉、股静脉等。主要表现有：①血栓形成的局部肿胀、疼痛；②血栓远端血液回流障碍，如远端水肿、胀痛、皮肤颜色改变等；③血栓脱落后栓塞血管引起相关脏器功能障碍，如肺栓塞等。循环系统疾病篇第十二章亦有论述。

2. 动脉血栓　多见于冠状动脉、脑动脉、肠系膜动脉及肢体动脉等。临床表现有：①发病多较突然，可有局部剧烈疼痛，如心绞痛、腹痛、肢体剧烈疼痛等；②相关供血部位组织缺血、缺氧所致的器官、组织结构及功能异常，如心肌梗死、心力衰竭、心源性休克、心律失常、意识障碍及偏瘫等；③血栓脱落引起脑栓塞、肾栓塞、脾栓塞等相关症状及体征；④供血组织缺血性坏死引发的临床表现，如发热等。

3. 微血管血栓　多见于 DIC、血栓性血小板减少性紫癜等。临床表现往往缺乏特异性，主要为皮肤黏膜栓塞性坏死、微循环衰竭及器官功能障碍，详见本篇第十五、十七章。

【诊断】

本病的诊断要点如下。

（一）存在血栓形成的高危因素

如动脉粥样硬化、糖尿病、肾病、恶性肿瘤、妊娠、肥胖、易栓症、近期手术及创伤、长期使用避孕药等。

（二）各种血栓形成及栓塞的症状、体征

（三）影像学检查

临床上以彩色多普勒血流成像最为常用，是安全、无创、可重复的血栓筛查手段；血管造影术以往一直是诊断血栓形成的“金标准”；近年来，CT 血管成像（CTA）及 MR 血管成像（MRA）也能直接显示全身大部分血管的栓子，一定程度上可取代血管造影术，尤其对于病情严重、老年患者和有动、静脉插管禁忌证者更为合适；此外，放射性核素显像也是检测血栓的方法之一。

（四）血液学检查

可根据上述血栓形成机制的三大要素，结合患者病情择项进行检查，详见本篇第十四章。对于反复及多发血栓形成的患者，如实验室凝血功能检查有异常，还应进行家系调查，考虑做相关蛋白的分子诊断。

【治疗】

（一）去除血栓形成诱因，治疗基础疾病

如防治动脉粥样硬化，控制糖尿病、感染，治疗肿瘤等。

（二）抗血栓治疗

临床上，根据血栓形成发生的部位和时程，采取不同的治疗措施：

1. 溶栓治疗和介入溶栓　主要用于新近的血栓形成或血栓栓塞。应选择性应用于有肢体坏疽风险的 DVT 患者、血流动力学不稳定的肺栓塞等。动脉血栓最好在发病 3 小时之内进行，最晚不超过 6 小时；静脉血栓应在发病 72 小时内实施，最晚不超过 6 日。通过静脉注射溶栓药物或应用导管将溶栓药物注入局部，以溶解血栓，恢复正常血供。常用溶栓药物有尿激酶（UK）、链激酶（SK）、组织型纤溶酶原激活剂（t-PA）等。

溶栓治疗的监测指标有二：①血纤维蛋白原（Fbg），维持在 1.2～1.5g/L 水平以上；②血 FDP 检测，其在 400～600mg/L 为宜。

2. 静脉血栓治疗原则　抗凝以普通肝素（unfractionated heparin，UH）和低分子量肝素治疗为首选，对肝素过敏或肝素诱导血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT）患者，则选

笔记

用其他抗凝药物如阿加曲班等，总疗程一般不宜超过 10 日；长期抗凝以华法林治疗为主，也可考虑戊聚糖类及直接因子Xa 抑制剂等。抗凝治疗使用剂量应谨慎、个体化，一般以 APTT 值监测肝素治疗值，以 INR 监测华法林的治疗剂量。深静脉血栓形成抗凝治疗的疗程可参考经典的 ACCP 方案及近年学者们提出的改进方案。

3. 动脉血栓治疗原则 需持续抗血小板治疗。临床上，阿司匹林、氯吡格雷和血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)拮抗剂是当前抗血小板药物的主体，阿司匹林和氯吡格雷可以口服，而 GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂只能静脉注射，仅适用于疾病急性期。

4. 对陈旧性血栓经内科治疗效果不佳而侧支循环形成不良者，可考虑手术治疗，即手术取出血栓或切除栓塞血管段并重新吻合或行血管搭桥术。

5. 易栓症治疗原则 急性期治疗与一般血栓形成相似；急性期后 6 个月内应连续抗凝 6 个月，INR 维持在 2.0～3.0；急性期后 6 个月后，应注意长期用药的不良反应，酌情考虑停药；易栓症妇女妊娠期及易栓症患者的亲属应考虑预防性抗凝治疗。

（三）对症和一般治疗

包括止痛、纠正器官衰竭、扩张血管、改善循环等，肢体静脉血栓形成者应抬高患肢。可应用降黏药物、钙通道阻滞剂、血管扩张剂及中草药制剂等几类辅助药物。

（胡　豫）

笔记



第十九章　输血和输血反应

输血是一种治疗方法，广泛用于临床各科，对改善病情、提高疗效、减少死亡意义重大。

【输血种类】

（一）按血源分类

分自体、异体输血两种。

1. 自体输血　当患者需要时，安全输入自己预先贮存或失血回收的血液，称为自体输血。

自体输血有三种形式：①稀释式自体输血：为减少手术中的血细胞丢失，在手术前采出患者一定量的血液，同时补充晶体液和胶体液，使血液处于稀释状态，采出的血液于手术后期回输给患者；②保存式自体输血：把自己的血液预先贮存起来，待将来自己需要时回输；③回收式自体输血：采用自体血回收装置，回收自己在外伤、手术中或手术后的失血，并将之安全回输。

自体输血适应证：①拟择期手术而预期术中需输血者（术前无贫血）；②避免分娩时异体输血的孕妇；③有严重异体输血反应病史者；④稀有血型或曾配血发生困难者；⑤边远地区供血困难而可能需要输血者；⑥预存自体血以备急需时用的健康人。

自体输血禁忌证：①可能患败血症或正在使用抗生素者；②肝、肾功能异常者；③有严重心、肺疾病者；④贫血、出血和血压偏低者；⑤曾在献血中或献血后12小时内发生虚脱或意识丧失者；⑥采血可能诱发自身疾病发作或加重者。

自体输血有下列优点：①可避免血液传播疾病；②避免同种异体输血引起的同种免疫反应及可能的差错；③可节约血源，缓解血液供需矛盾。

2. 异体输血　当患者需要时，安全输入与患者血型相同的他人（多数为献血员）提供的血液或血液成分，称为异体输血，即通常泛指的“输血”。本章以后讨论的内容主要基于此类输血。

异体输血适用于多种临床需血状态。

（二）按血液成分分类

可分为输全血及成分血两大类。

1. 输全血　安全输入定量源于异体或自体的全部血液成分，即输全血。全血制品包括新鲜血和库存血。此种输血主要为患者补充红细胞和血浆，特别是库存全血几乎不含或微含血小板、粒细胞（库存时间愈长，含量愈微），某些凝血因子也会因库存而降解。因要顾及起效速度和节约血源，输全血不是被提倡的输血形式。

2. 成分输血　分离或单采合适供体的某种（或某些）血液成分并将其安全地输给患者，称为成分血输注。成分血制品包括：红细胞（浓缩红细胞、洗涤红细胞、冰冻保存的红细胞、红细胞悬液）、血小板、浓缩粒细胞悬液、血浆、血浆冷沉淀物及各类血浆成分（白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原、因子Ⅷ、凝血酶原复合物）等。成分输血的有效成分含量高、治疗针对性强、效率高、节约血源，是今后发展的方向。

（三）按输血方式分类

出于治疗的需要，输血可采用非常规方式，如加压输血、加氧输血和置换输血等。

1. 加压输血　当患者发生急性大出血时，可采用加压输血，即通过物理方法（适度挤压输血袋、抬高输血袋距患者的垂直距离、注射器加压等）加压，快速输血。

2. 加氧输血　贫血患者合并急性呼吸窘迫综合征时，为改善体内缺氧状态，可采用加氧输血。必须保证体外氧合红细胞的加氧过程不污染、不损伤红细胞。氧合红细胞通过静脉输给患者，即所谓的加氧输血。

笔记

3. 置换输血 当患者血浆内出现某些异常物质(如抗凝物、溶血素、胆红素、M 蛋白、外源性有害物质等),且其量远超过患者的自体净化能力时,应予血浆置换。即用血浆单采设备单采出患者一定量的血浆(成人每次 2000~3000ml),并同时补充相应量的正常人血浆(可予 1/4 晶体液);血浆置换往往需要每日一次,连续数日。该方法在血栓性血小板减少性紫癜(TTP)/溶血尿毒症综合征(HUS)时列为首选。

某些新生儿溶血可行换血治疗。

4. 常规输血 相对于上述非常规输血方式,不加压、不加氧、不置换式输血或血液成分,即常规输血。

【输血程序】

完成一次输血治疗,程序上至少包含申请输血、供血、核血、输血、输血后评价。

(一) 申请输血

申请输血主要由医护人员完成。主管医师应严格掌握输血适应证,并向患者或家属说明输血可能发生的不良反应及经血传播疾病的可能性,患者或家属同意后在《输血治疗同意书》上签字(入病历);无家属签字的无自主意识患者的紧急输血,应报医院职能部门或主管领导同意备案并记入病历;主管医师逐项填写《临床输血申请单》,主治医师核准签字。护理人员持《临床输血申请单》和贴好标签的试管,当面核对患者姓名、年龄、病案号、病室、床号、血型和诊断后采集血样。再由医护人员或专门人员将受血者血样与《临床输血申请单》送交输血科(血库),双方逐项核对后完成科室输血申请。

(二) 供血

地方血站(血液中心)根据当地医疗需血情况,依据国家相关法规,制定有关血源、采血、贮血、检血、供血计划并完成之。对所供血必须严格质检,保证各项指标符合国家有关规定。

(三) 核血

医院输血科(血库)接受当地血站或血液中心供血后,应及时核对所供血的质、量、包装、血袋封闭、标签填写、贮存时间、运送方式等是否符合国家有关规定;并进一步核检供血是否符合《临床输血申请单》的要求,如成分(全血或何种成分血)、量、血型、处理方式(洗涤、冻存、浓缩……)等。供、受者血型鉴定是医院输血科的一项重要任务。常见的血型系统包括 ABO 血型、Rh 血型和其他血型系统(如 Lewis、Kell、Duffy、Kidd、I/i、MNSsU 等),需要进行正定、反定技术鉴别。为防止供、受者罕见血型失配,还应做"交叉配血":直接交叉相容配血实验(供者红细胞+受者血清)、间接交叉相容配血实验(受者红细胞+供者血清),观察是否发生凝集反应,并填写交叉配血实验报告单。当确信供血各项指标均符合要求且全部核血记录完整无误时,方可向科室发血。

(四) 输血

科室医护人员到输血科领血时,应与输血科人员共同查对《临床输血申请单》、交叉配血实验报告单、血袋标签和血液外观等,双方确信无误并办好签字手续后方能发血、领血。血到科室后,由 2 名医护人员再次逐项核对供血是否符合相应的《临床输血申请单》要求,确定各项指标符合要求且记录完整;治疗班护士到受血者床头再次核实受血者姓名、年龄、性别、血型、疾病诊断、科室床号、住院号等项目后,采用标准输血器和严格无菌技术执行输血医嘱。输血过程中,医护人员均应密切观察受血者反应(包括神志、体温、呼吸、脉搏、血压等)和病情变化,若有异常,严重者应立即停止输血,迅速查明原因并作相应处理,同时妥善保管原袋余血、记录异常反应情况并报输血科和医务科。

(五) 输血后评价

输血结束后,护士应认真检查受血者静脉穿刺部位有无血肿或渗血,并做相应处理,应将输血有关化验单存入病历。主管医师要对输血疗效做出评价,还要防止可能出现的迟发性溶血性

笔记

输血反应等。

【输血适应证】

基于不同的治疗目的,输血可作为不同的治疗手段,也就有不同的适应证。

（一）替代治疗

这是输血在临床上最早、最主要的用途。其适应证为原发性、继发性血液成分(包括各种血细胞成分和血浆成分)减少性或缺乏性疾病,如各类贫血、血小板减少、血浆凝血因子缺乏(包括各类血友病等)、低白蛋白血症、低转铁蛋白血症、低丙种球蛋白血症等。当这些血液成分减少到一定的程度时,机体将无法代偿,进而影响脏器的功能乃至生命,故不得不“缺什么补什么”,即“替代”性输血(血液成分)治疗。

（二）免疫治疗

自20世纪80年代以来,人们发现自身抗体介导的组织损伤性疾病(如自身免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、免疫相关性全血细胞减少等)用静脉输注人血丙种球蛋白治疗有效。

近年来,白血病患者经同种异基因骨髓移植后,定期输注一定量的供者外周血淋巴细胞(DLI),可发挥供者淋巴细胞抗宿主残留白血病细胞的作用。

（三）置换治疗

凡血液中某些成分(如M蛋白、胆红素、尿素氮等)过多或出现异常成分(如溶血素、毒物等),使内环境紊乱,进而危及患者生命时,均可采用“边去除、边输注”的置换输血治疗。这仅是一种“救急疗法”,意在治“标”,应结合针对病因的治疗措施方能取得较好疗效。

（四）移植治疗

广义地讲,造血干细胞移植受者在完成预处理(放/化疗)后所接受的造血干细胞(源于异体或自体骨髓、外周血等)移植,即在特定条件下的“成分输血”。

【输血不良反应】

输血不良反应是指在输血过程中或之后,受血者发生了与输血相关的新的异常表现或疾病,包括溶血性和非溶血性两大类。

（一）溶血性不良反应

输血中或输血后,输入的红细胞或受血者本身的红细胞被过量破坏,即发生输血相关性溶血。

输血相关性溶血分急、慢性两类。

1. 急性输血相关性溶血　指在输血中或输血后数分钟至数小时内发生的溶血。常出现高热、寒战、心悸、气短、腰背痛、血红蛋白尿甚至尿闭、急性肾衰竭和DIC表现等,严重者可导致死亡。实验室检查提示血管内溶血。该类溶血的原因有:①供、受血者血型不合(ABO血型或其亚型不合、Rh血型不合);②血液保存、运输或处理不当;③受血者患溶血性疾病等。处理该类溶血应及时、周全,如:立即终止输血,应用大剂量糖皮质激素,碱化尿液、利尿,保证血容量和水、电解质平衡,纠正低血压,防治肾衰竭和DIC,必要时行透析、血浆置换或换血疗法等。

2. 慢性输血相关性溶血　又称迟发性输血相关性溶血,常表现为输血数日后出现黄疸、网织红细胞升高等。多见于稀有血型不合、首次输血后致敏产生同种抗体、再次输该供者红细胞后发生同种免疫性溶血。处理基本同急性输血相关性溶血。

（二）非溶血性不良反应

1. 发热　非溶血性发热是最常见的输血反应,发生率可达40%以上。其主要表现是输血过程中发热、寒战。暂时终止输血,用解热镇痛药或糖皮质激素处理有效。造成该不良反应的原因有:①血液或血制品中有致热原;②受血者多次受血后产生同种白细胞或(和)血小板抗体。预防该不良反应的常用方法是:输血前过滤去除血液中所含致热原、白细胞及其碎片。

笔记

2. 过敏反应 输血过程中或之后，受血者出现荨麻疹、血管神经性水肿，重者为全身皮疹、喉头水肿、支气管痉挛、过敏性休克等。处理该不良反应时，一要减慢甚至停止输血，二要抗过敏治疗，发生支气管痉挛时需解痉治疗、喉头水肿伴有严重呼吸困难者需做气管切开、有循环衰竭时应用抗休克处理。

3. 传播疾病 经输血传播的感染性疾病主要有各型病毒性肝炎、获得性免疫缺陷综合征（AIDS）、巨细胞病毒感染、梅毒感染、疟原虫感染，及污染血导致的各种可能的病原微生物感染。该类不良反应的预防主要是：控制献血员资质及血液采集、贮存、运送、质检、输注等环节的无菌化。

4. 其他 一次过量输血可引起急性心功能不全、左心衰、肺淤血等。多次输血或红细胞，可致受血者铁负荷过量。反复异体输血，可使受血者产生同种血细胞（如血小板、白细胞等）抗体，继之发生无效输注、发热、过敏甚至溶血反应。异体输新鲜全血（富含白细胞），可发生输血相关性移植物抗宿主病。大量输入枸橼酸钠（ACD）抗凝血或血浆，会螯合受血者的血浆游离钙，若不及时补钙，则可加重出血。大量输注库存血时尚可出现酸碱失衡、枸橼酸中毒、高血钾等，需引起注意。

【输血规范】

应严格执行《中华人民共和国献血法》和卫生部颁布的《医疗机构临床用血管理办法》、《临床输血技术规范》。

（邵宗鸿）

笔记

第二十章 造血干细胞移植

造血干细胞移植(hemopoietic stem cell transplantation,HSCT)是指对患者进行全身照射、化疗和免疫抑制预处理后,将正常供体或自体的造血细胞(hematopoietic cell,HC)注入患者体内,使之重建正常的造血和免疫功能。HC 包括造血干细胞(hematopoietic stem cell,HSC)和祖细胞(progenitor)。HSC 具有增殖、分化为各系成熟血细胞的功能和自我更新能力,维持终身持续造血。HC 表达 CD34 抗原。

经过五十余年的不断发展,HSCT 已成为临床重要的有效治疗方法,全世界每年移植病例数都在增加,移植患者无病生存最长的已超过 30 年。1990 年,美国 E. D. Thomas 医生因在骨髓移植方面的卓越贡献而获诺贝尔医学奖。

【造血干细胞移植的分类】

按 HC 取自健康供体还是患者本身,HSCT 被分为异体 HSCT 和自体 HSCT(auto-HSCT)。异体 HSCT 又分为异基因移植(allo-HSCT)和同基因移植。后者指遗传基因完全相同的同卵孪生者间的移植,供、受者间不存在移植物被排斥和移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)等免疫学问题,此种移植几率不足 1%。按 HSC 取自骨髓、外周血或脐带血,又区分为骨髓移植(bone marrow transplantation,BMT)、外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation,PBSCT)和脐血移植(cord blood transplantation,CBT)。按供、受者有无血缘关系而分为血缘移植(related transplantation)和无血缘移植(unrelated donor transplantation,UDT)。按人白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)配型相合的程度,分为 HLA 相合、部分相合和单倍型相合(haploidentical)移植。

【人白细胞抗原(HLA)配型】

HLA 基因复合体,又称主要组织相容性复合体,定位于人 6 号染色体短臂(6p21),在基因数量和结构上具有高度多样性。与 HSCT 密切相关的是 HLA-Ⅰ类抗原 HLA-A、B、C 和 HLA-Ⅱ类抗原 DR、DQ、DP。如 HLA 不合,GVHD 和宿主抗移植物反应(host versus graft reaction,HVGR)风险显著增加。遗传过程中,HLA 单倍型作为一个遗传单位直接传给子代,因此,同胞间 HLA 相合几率为 25%。过去 HLA 分型用血清学方法,现多采用 DNA 基因学分型。无血缘关系间的配型,必须用高分辨分子生物学方法。HLA 基因高分辨至少以 4 位数字来表达,如 A * 0101 与 A * 0102。前两位表示血清学方法检出的 A1 抗原(HLA 的免疫特异性),称低分辨;后两位表示等位基因,DNA 序列不一样,称高分辨。过去无血缘供者先做低分辨存档,需要时再做高分辨,现在中华骨髓库入库高分辨资料比例明显增加;受者应同时做低分辨和高分辨。

【供体选择】

Auto-HSCT 的供体是患者自己,应能承受大剂量化放疗,能动员采集到未被肿瘤细胞污染的足量造血干细胞。Allo-HSCT 的供体首选 HLA 相合同胞(identical siblings),次选 HLA 相合无血缘供体(matched unrelated donor,MUD)、脐带血干细胞或 HLA 部分相合的亲缘供体。若有多个 HLA 相合者,则选择年轻、健康、男性、巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)阴性和红细胞血型相合者。

我国实行独生子女政策,同胞供者日益减少,MUD 等替代供体将逐步成为移植的主要干细胞来源,具体供体的选择应充分考虑患者的病情和移植风险,权衡利弊。中国造血干细胞捐献者资料库建立于 1992 年,截至 2011 年底,库容量已突破 146 万人份,累计捐献 2500 余例。随着 HLA 配型等移植相关技术的提高,无血缘 PBSCT 的疗效已接近 HLA 相合同胞供体,但目前能找

笔记

到相合供体的患者比例仍不足50%，且一般需耗时2～3个月。脐带血中的HC和免疫细胞均相对不成熟，故CBT对HLA配型要求较低，术后GVHD发生几率和严重程度也较低，但因细胞总数有限，造血重建速度较慢，不植活者相对多，对大体重儿童和成人进行CBT尚有问题。HLA部分相合的亲缘供体移植为几乎每一位需要allo-HSCT的患者均提供了干细胞来源，近年来也获得了重大进展，在一定程度上解决了HLA屏障对供体的限制。我国造血干细胞移植工作者在这一技术体系的发展中做出了令人瞩目的成绩，但此类移植并发症仍相对较多，主要适用于中高危患者。

【造血细胞的采集】

Allo-HSCT的供体应是健康人，需检查除外感染性、慢性系统性疾病等不适于捐献情况并签署知情同意书。造血干细胞捐献过程是安全的，不会降低供者的抵抗力，不影响供体健康，采集管道等医疗材料不重复使用，不会传播疾病。

（一）骨髓

骨髓采集已是常规成熟的技术。多采用连续硬膜外麻醉或全身麻醉，以双侧髂后上棘区域为抽吸点。按患者体重，$(4\sim6)\times10^8$/kg有核细胞数为一般采集的目标值。为维持供髓者血流动力学稳定、确保其安全，一般在抽髓日前14天预先保存供者自身血，在手术中回输。少数情况下供者需输异基因血液时，则须将血液辐照25～30Gy，灭活淋巴细胞后输注。供、受者红细胞血型不一致时，为防范急性溶血反应，需先去除骨髓血中的红细胞和(或)血浆。对自体BMT，采集的骨髓血需加入冷冻保护剂，液氮保存或-80℃深低温冰箱保存，待移植时复温后迅速回输。

（二）外周血

在通常情况下，外周血液中的HC很少。采集前需用G-CSF动员(mobilization)，使血中$CD34^+$HC升高。常用剂量为G-CSF(5～10)μg/(kg·d)，分1～2次，皮下注射4天，第5天开始用血细胞分离机采集。采集$CD34^+$细胞至少2×10^6/kg(受者体重)以保证快速而稳定的造血重建，一般采集1～2次即可。Auto-PBSCT患者采集前可予化疗(CTX，VP-16等)进一步清除病灶并促使干细胞增殖，当白细胞开始恢复时，按前述健康供体的方法动员采集造血干细胞。自体外周造血干细胞的保存方法同骨髓。

（三）脐带血

脐带血干细胞由特定的脐血库负责采集和保存。采集前需确定新生儿无遗传性疾病。应留取标本进行血型、HLA配型、有核细胞和$CD34^+$细胞计数，及各类病原体检测等检查，以确保质量。

【预处理方案】

预处理的目的为：①最大限度清除基础疾病；②抑制受体免疫功能以免排斥移植物。预处理主要采用全身照射(total-body irradiation，TBI)、细胞毒药物和免疫抑制剂。根据预处理的强度，移植又分为传统的清髓性HSCT和非清髓性HSCT(nonmyeloablative HSCT，NST)。介于两者之间的为降低预处理强度(RIC)的HSCT。在NST中，预处理对肿瘤细胞的直接杀伤作用减弱，主要依靠免疫抑制诱导受者对供者的免疫耐受，使供者细胞能顺利植入，形成稳定嵌合体(chimerism)，继而通过移植物中输入的或由HSC增殖分化而来的免疫活性细胞，以及以后供体淋巴细胞输注(donor lymphocytes infusion，DLI)发挥移植物抗白血病(graft-versus-leukemia，GVL)作用，从而达到治愈肿瘤的目的。NST主要适用于疾病进展缓慢、肿瘤负荷相对小，且对GVL较敏感、不适合常规移植、年龄较大(>50岁)的患者。NST预处理方案常含有氟达拉滨(fludarabine)。对大多数患者，尤其是年轻的恶性肿瘤患者仍以传统清髓性预处理为主。常用的预处理方案有：①TBI分次照射，总剂量为12Gy，并用CTX 60mg/(kg·d)连续2天；②静脉用白消安0.8mg/(kg·6h)连用4天，联合CTX 60mg/(kg·d)连用2天；③BEAM方案(BCNU+VP-16+Ara-C+Mel)，用于淋巴瘤；④HD-Mel方案(Mel 200mg/m^2)，用于多发性骨髓瘤。自体移植和

笔记

同基因移植治疗恶性病因无 GVL 作用，预处理剂量应尽量大些，且选择药理作用协同而不良反应不重叠的药物。

【植活证据和成分输血】

从 BMT 日起，中性粒细胞多在 4 周内回升至>0.5×10^9/L，而血小板回升至≥50×10^9/L 的时间多长于 4 周。应用 G-CSF 5μg/(kg·d)，可缩短粒细胞缺乏时间 5～8 天。PBSCT 造血重建快，中性粒细胞和血小板恢复的时间分别为移植后 8～10 天和 10～12 天。CBT 造血恢复慢，中性粒细胞恢复时间多大于一个月，血小板重建需时更长，约有 10% 的 CBT 不能植活。而 HLA 相合的 BMT 或 PBSCT，植活率高达 97%～99%。GVHD 的出现是临床植活证据；另可根据供、受者间性别，红细胞血型和 HLA 的不同，分别通过细胞学和分子遗传学（FISH 技术）方法、红细胞及白细胞抗原转化的实验方法取得植活的实验室证据。对于上述三者均相合者，则可采用短串联重复序列（STR）、单核苷酸序列多态性（SNP）结合 PCR 技术分析取证。

HSCT 在造血重建前需输成分血支持。血细胞比容≤0.30 或 Hb≤70g/L 时需输红细胞；有出血且血小板小于正常或无出血但血小板≤20×10^9/L（也有相当多单位定为≤10×10^9/L）时需输血小板。为预防输血相关性 GVHD，所有含细胞成分的血制品均须照射 25～30Gy，以灭活淋巴细胞。使用白细胞滤器可预防发热反应、血小板无效输注、GVHD 和 HVGR、输血相关急性肺损伤，并可减少 CMV、EBV 及 HTLV-I 的血源传播。

【并发症】

HSCT 的并发症及其防治，是关系移植成败的重要部分。并发症的发生与大剂量放化疗的毒副作用及移植后患者免疫功能抑制、紊乱有关。虽然多数并发症病因明确，但在某些并发症，多种因素均参与疾病发病过程。此外，患者可同时存在多种并发症表现。Allo-HSCT 的并发症发生概率和严重程度显著高于 auto-HSCT。

（一）预处理毒性

不同的预处理产生不同的毒副作用。早期毒副作用通常有恶心、呕吐、黏膜炎等消化道反应，急性肝肾功能受损、心血管系统毒性作用也不少见。糖皮质激素可减轻放射性胃肠道损伤。口腔黏膜炎常出现在移植后 5～7 天，严重者需阿片类药物镇痛，继发疱疹感染者应用阿昔洛韦和静脉营养支持，一般 7～12 天“自愈”。移植后 5～6 天开始脱发。氯硝西泮或苯妥英钠能有效预防白消安所致的药物性惊厥。美司钠（mesna）、充分水化、碱化尿液、膀胱冲洗和输血支持可以防治高剂量 CTX 导致的出血性膀胱炎。

移植后长期存活的患者也可因预处理发生晚期并发症，主要包括：①白内障：主要与 TBI 有关，糖皮质激素可促进其发生；②白质脑病：主要见于合并 CNSL 而又接受反复鞘内化疗和全身高剂量放、化疗者；③内分泌紊乱：甲状腺和性腺功能降低、闭经、无精子生成、不育、儿童生长延迟；④继发肿瘤：少数患者几年后继发淋巴瘤或其他实体瘤，也可继发白血病或 MDS。

（二）感染

移植后由于全血细胞减少、粒细胞缺乏、留置导管、黏膜屏障受损、免疫功能低下，感染相当常见。常采取以下措施预防感染：①保护性隔离，住层流净化室；②无菌饮食；③胃肠道除菌；④免疫球蛋白输注支持；⑤患者、家属及医护人员注意勤洗手、戴口罩等个人卫生。移植后感染一般分为 3 期，早期为移植后一个月内，中期为移植后 1 个月到 100 天，晚期为移植 100 天后，各期感染的特点和致病菌有所差别。后期患者的感染风险取决于免疫功能的恢复水平。

1. 细菌感染　移植早期患者易感因素最多，发热可能是感染的唯一表现，通常没有典型的炎症症状和体征。治疗应依照高危粒细胞缺乏患者感染治疗指南尽早进行广谱、足量的静脉抗生素治疗，并及时实施血培养或疑似感染部位的病原学检查，根据感染部位或类型、病原学检查结果和所在医疗单位细菌定植和耐药情况进行调整。移植中后期患者骨髓造血功能虽基本恢复但免疫功能仍有缺陷，尤其是存在 GVHD、低免疫球蛋白血症的患者仍有较高感染风险。

笔记

2. 病毒感染 移植后疱疹类病毒感染最为常见。单纯疱疹病毒感染采用阿昔洛韦 5mg/kg,每8小时1次静脉滴注治疗有效。预防时减量口服。为预防晚期带状疱疹病毒激活(激活率为40% ~60%),阿昔洛韦可延长使用至术后1年。EBV和HHV-6感染也不少见,并分别与移植后淋巴细胞增殖性疾病和脑炎密切相关。

CMV感染是最严重的移植后病毒性感染并发症,多发生于移植后中晚期。CMV感染的原因是患者体内病毒的激活或是输入了CMV阳性的血液制品。对供受体CMV均阴性的患者,必须只输CMV阴性的血液。CMV病可表现为间质性肺炎(interstitial pneumonia,IP)、CMV肠炎、CMV肝炎和CMV视网膜炎。对其治疗除支持治疗外,还需抗CMV病毒治疗,可选药物有更昔洛韦、膦甲酸钠。

3. 真菌感染 氟康唑400mg/d口服预防用药大大降低了白色念珠菌的感染。但近年来其他类型真菌感染的发生率有明显增多趋势,侵袭性真菌感染,尤其是曲霉菌、毛霉菌感染的治疗仍相当有挑战性。根据诊断结果可选择两性霉素B、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净等药物。

4. 卡氏肺囊虫肺炎 移植前一周起即预防性服用复方磺胺甲噁唑(SMZco),每天4片,每周用2天至免疫抑制剂停用,可显著预防肺孢子虫病。

(三)肝静脉闭塞病(veno-occlusive disease of the liver,VOD)

因血管内皮细胞损伤,移植可导致VOD、植入综合征、毛细血管渗漏综合征、弥漫性肺泡出血和血栓性微血管病等各类临床综合征。VOD其临床特征为不明原因的体重增加、黄疸、右上腹痛、肝大和腹水。发病率约10%,确诊需肝活检。主要因肝血管和窦状隙内皮的细胞毒损伤并在局部呈现高凝状态所致。高峰发病时间为移植后2周,一般都在1个月内发病。高强度预处理、移植时肝功能异常,接受了HBV或HCV阳性供体的干细胞是VOD的危险因素。低剂量肝素100U/(kg·d)持续静滴30天和前列腺素 E_2、熊去氧胆酸预防VOD有效。VOD的治疗以支持为主,包括限制钠盐摄入,改善微循环和利尿治疗,轻、中型VOD可自行缓解且无后遗症,重型患者预后恶劣,多因进行性急性肝衰竭、肝肾综合征和多器官衰竭而死亡。

(四)移植物抗宿主病(GVHD)

GVHD是allo-HSCT后特有的并发症,是移植治疗相关死亡主要原因之一,由供体T细胞攻击受者同种异型抗原所致。产生GVHD需三个要素:①移植物中含免疫活性细胞;②受体表达供体没有的组织抗原;③受体处于免疫抑制状态不能将移植物排斥掉。即使供、受者间HLA完全相合,还存在次要组织相容性抗原不相合的情况,仍有30%的机会发生严重GVHD。产生GVHD的危险因素包括:供、受体间HLA相合程度,有无血缘关系,性别差异,年龄,基础疾病及其所处状态,预处理方式,GVHD预防方案,移植物特性,感染,组织损伤等。

GVHD可分为急性GVHD(acute GVHD,aGVHD)和慢性GVHD(chronic GVHD,cGVHD)两类,经典aGVHD发生于移植后100天内,cGVHD发生于100天后,但单纯以时间区分对NST和DLI后发生的GVHD并不适用(表6-20-1)。aGVHD主要累及皮肤、消化道和肝脏这3个器官,表现为皮肤红斑和斑丘疹、持续性厌食和(或)腹泻、肝功能异常(胆红素、ALT、AST、ALP和GGT升高)等。组织活检虽有助于确诊,但临床诊断更为重要,不能因等待辅助检查而延迟治疗。

表6-20-1 移植物抗宿主病的分类

分类	HSCT或DLI后症状出现时间	aGVHD特征	cGVHD特征
aGVHD			
典型aGVHD	≤100天	有	无
持续性、复发性或迟发性aGVHD	>100天	有	无

笔记

续表

分类	HSCT 或 DLI 后症状出现时间	aGVHD 特征	cGVHD 特征
cGVHD			
典型 cGVHD	无时间限制	无	有
重叠综合征	无时间限制	有	有

aGVHD 的临床严重程度分Ⅰ～Ⅳ度(表 6-20-2,表 6-20-3)。Ⅰ度不需全身治疗,Ⅱ～Ⅳ度影响生存及预后,需迅速积极干预。aGVHD 的治疗效果不理想,因此,aGVHD 的预防就显得更为重要,主要方法有两种:免疫抑制剂和 T 细胞去除。常用的药物预防方案为环孢素(CsA)联合甲氨蝶呤(MTX)。MTX 15mg/m^2 于移植后 1 天,10mg/m^2 于移植后 3、6 和 11 天共静脉滴注 4 次。CsA 先用 2～4mg/(kg·d)静脉点滴,待消化道反应过去后改为口服,维持血浓度在 150～250ng/ml。血清肌酐大于 177μmol/L(2mg/dl)时需停药;移植 40 天后每周减少 CsA 剂量 5%,一般至少应用 6 个月。CsA 通过对钙调磷酸酶的作用而阻断 IL-2 的转录,从而阻断 IL-2 依赖性的 T 细胞增殖和分化。CsA 的不良反应有:肾功能损害、胆红素升高、高血压、高血糖、头痛、多毛、牙龈增生、脆甲、痤疮、恶心、呕吐、低镁血症、癫痫等。此外,他克莫司(tacrolimus,FK-506)、糖皮质激素、麦考酚吗乙酯(mycophenolate mofelil,MMF)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)等也可作为预防用药。从移植物中直接去除 T 细胞也是有效预防 GVHD 的方法,如密度梯度离心、T 细胞单抗、CD34$^+$细胞选择等。

表 6-20-2　急性移植物抗宿主病时组织器官的受累程度

受累程度	皮肤(体表面积计算按烧伤面积表计算)	肝 血总胆红素 μmol/L (mg/dl)	消化道(成人每天腹泻量 ml)
+	斑丘疹<25%体表面积	34～51(2～3)	500～1000
++	斑丘疹占 25%～50%体表面积	51～103(3～6)	1000～1500
+++	全身红皮病	103～257(6～15)	>1500
++++	水疱和皮肤剥脱	>257(>15)	严重腹痛和(或)肠梗阻

表 6-20-3　急性移植物抗宿主病的临床分级

临床分级(度)	皮肤	肝	消化道	ECOG 体能
Ⅰ　(轻)	+～++	0	0	0
Ⅱ　(中)	+～+++	+	+	+
Ⅲ　(重)	++～+++	++～+++	++～+++	++～+++
Ⅳ　(极重)	++～++++	++～++++	++～++++	++～++++

重度 aGVHD 的治疗较困难。首选药物为甲泼尼龙 1～2mg/(kg·d)。其他二线药物有 ATG、抗 T 细胞或 IL-2 受体的单克隆抗体、抗肿瘤坏死因子抗体、MMF、FK-506、西罗莫司等。

移植后生存期超过 6 个月的患者,约 20%～50%合并 cGVHD。cGVHD 好发于年龄大、HLA 不全相合、无血缘移植、PBSCT 和有 aGVHD 者。cGVHD 可累及全身所有器官和组织,临床表现类似自身免疫病。治疗以免疫抑制为主,但需预防感染。

【移植后复发】

部分患者移植后复发,复发概率与疾病危险度分层、移植时本病状态和移植类型等因素有

笔记

关。多数复发发生于移植后3年内，复发者治疗较困难，预后也较差。移植后监测患者微小残留病水平，对持续较高水平或有增高的高危患者及时调整免疫治疗强度、联合DLI等治疗有可能降低复发率。二次移植对少数复发病例适合。DLI对CML等复发有效。

【主要适应证】

HSCT的适应证随HSCT技术的日益成熟和相关疾病治疗的发展进步在不断调整中。目前，患者年龄上限逐渐放宽，NST几乎不受年龄限制。患者具体移植时机和类型的选择需参照治疗指南和实际病情权衡。

（一）非恶性病

①重型再生障碍性贫血（SAA）：对年龄<50岁的重或极重型再障有HLA相合同胞者，宜首选HSCT。②阵发性睡眠性血红蛋白尿症，尤其是合并AA特征的患者。③其他疾病：从理论上讲，HSCT能够治疗所有先天性造血系统疾病和酶缺乏所致的代谢性疾病，如Fanconi贫血、镰形细胞贫血、重型海洋性贫血、重型联合免疫缺陷病、戈谢病等；对严重获得性自身免疫病的治疗也在探索中。

（二）恶性病

①造血系统恶性疾病：HSCT尤其是allo-HSCT，是血液系统恶性肿瘤的有效治疗手段，具体详见各病的有关章节。一般而言，AML、ALL、CML、CLL、MDS多采用异体移植；淋巴瘤、骨髓瘤多采用自体移植，但也可进行异体移植。②其他对放、化疗敏感实体肿瘤也可考虑做自体HSCT。

【生存质量及展望】

HSCT的成功开展使很多患者长期存活。大多数存活者身体、心理状况良好，多能恢复正常工作、学习和生活。约10%～15%的存活者存在社会心理问题，cGVHD是影响生存质量的主要因素。由于我国独生子女家庭增多，因此研究开展无血缘关系移植及有血缘的HLA不全相合移植（如单倍型相合移植）意义重大。随着移植技术的不断改进及相关学科的不断发展，HSCT必将能治愈更多的患者。

（吴德沛）

笔记



参考文献

1. 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京:科学出版社,2007.
2. 陈灏珠,林果为. 实用内科学. 第 13 版. 北京:人民卫生出版社,2009.
3. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill medical,2010.
4. 王振义,李家增,阮长耿,等. 血栓与止血基础理论与临床. 第 3 版. 上海:上海科学技术出版社,2004.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press,2008.

笔记

第七篇　内分泌系统和营养代谢性疾病

第一章　总　　论

第一节　内分泌系统疾病

为了适应不断改变着的内外界环境并保持机体内环境的相对稳定性，人体必须依赖于神经、内分泌和免疫系统的相互配合和调控，使各器官系统的活动协调一致，共同担负起机体的代谢、生长、发育、生殖、运动、衰老和病态等生命现象。内分泌系统除其固有的内分泌腺（垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺和胰岛）外，尚有分布在心血管、胃肠、肾、脂肪组织、脑（尤其下丘脑）部位的内分泌组织和细胞。它们所分泌的激素，可通过血液传递（内分泌），也可通过细胞外液局部或邻近传递（旁分泌），乃至所分泌的物质直接作用于自身细胞（自分泌）发挥调控作用，更有细胞内的化学物质直接作用在自身细胞称为胞内分泌（intracrine）。内分泌系统辅助神经系统将体液性信息物质传递到全身各靶细胞，发挥其对细胞的生物作用。激素要在细胞发挥作用必须具有识别微量激素的受体，并在与激素结合后，改变受体的立体构象，进而通过第二信使在细胞内进行信号放大和转导，促进蛋白合成和酶促反应，表达其生物学活性。

对内分泌学的认识，经历了三个阶段：①腺体内分泌学研究：将内分泌腺切除，观察切除前、后的生理生化改变以及激素补充后的恢复情况，丰富了对各个内分泌腺的认识。②组织内分泌学研究：激素的提纯及其抗体制备，进行放射免疫测定，奠定了微量激素检测较特异而敏感的方法，由此又推动了微量检测技术的发展。免疫荧光染色技术利用抗体与细胞表面或内部分子（抗原）特异结合，对定位研究有重要意义，如胰岛 B 细胞分泌颗粒的胞吐（exocytosis）的研究。③分子内分泌学研究：目前内分泌学的研究已从细胞水平进入分子水平，通过激素与其受体的基因克隆、表达、转录和翻译的调控以及基因点突变、基因缺失、敲除和插入研究，探讨激素作用机制及对细胞代谢、增生、分化、凋亡的调节效应等。研究人员运用基因工程技术合成激素及其类似物，已广泛应用于临床，造福人类。

【激素分类与生化】

（一）激素分类

已知的激素和化学介质达 150 种，根据其化学特性可将激素分为四类：

1. 肽类激素　蛋白质和肽类激素都是由多肽组成，经基因转录，翻译出蛋白质和肽类激素前体，经裂解和（或）加工形成具有活性的物质而发挥作用。例如前甲状旁腺素原可转变为甲状旁腺素原，再转变为甲状旁腺素；类似转变见于胰岛素，它是由一条长链多肽经蛋白酶水解而成。激素原如阿片-黑素-促皮质素原（proopiomelanocortin，POMC）在不同细胞可降解为多种激素。降钙素基因在不同组织中表达的 mRNA 不同，可翻译出不同的肽，如在神经细胞内转变为降钙素基因相关肽（calcitonin-gene-related peptide，CGRP），而在甲状腺透明细胞内转变为降钙素。

2. 氨基酸类激素　甲状腺素（T_4）和小部分三碘甲腺原氨酸（T_3）系在甲状腺球蛋白分子中

笔记

经酪氨酸碘化和偶联而成，T_4、T_3在甲状腺滤泡细胞内经多个步骤而合成并贮存于滤泡胶质，然后再由滤泡上皮细胞所释放。

3. 胺类激素 如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺可由酪氨酸转化而来，需要多个酶的参与。5-羟色胺（血清素）则来自色氨酸，经过脱羧和羟化而成。褪黑素（melatonin）也来自色氨酸。

4. 类固醇激素 核心为环戊烷多氢菲，肾上腺和性腺可将胆固醇经过多个酶（如碳链裂解酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶等）的参与和作用，转变成为糖皮质激素（皮质醇）、盐皮质激素（醛固酮）、雄性激素（脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮）。睾丸主要产生睾酮和二氢睾酮，卵巢主要产生雌二醇和孕酮。维生素 D_3由皮肤7-脱氢胆固醇在紫外线和一定温度下合成，然后需经肝25羟化，再经肾1α羟化，形成活性1,25-二羟维生素 D_3[1,25-$(OH)_2D_3$]。

（二）激素降解与转换

激素通过血液、淋巴液和细胞外液而转运到靶细胞部位发挥作用，并经肝肾和靶细胞代谢降解而灭活。血液中水溶性的肽类激素的半衰期仅3～7分钟，而非水溶性激素，如甲状腺激素、类固醇激素则与转运蛋白结合，半衰期可延长。激素浓度和转运蛋白结合量、亲和性均可影响其结合型和游离型激素的比值。游离型激素可进入细胞内发挥其生物作用并参与激素合成的反馈调节。

血浆激素浓度（PL）依赖于激素分泌率（SR）及其代谢率和排出率，即代谢清除率（MCR），PL=SR/MCR。肽类激素经蛋白酶水解；甲状腺激素经脱碘、脱氨基、解除偶联而降解；而类固醇激素经还原、羟化并转变为与葡萄糖醛酸结合的水溶性物质由胆汁和尿中排出。激素的分泌、在血中与蛋白结合及其最终降解，使激素水平保持动态平衡，而其中最主要决定因素是激素的生成和分泌率。

（三）激素的作用机制

激素要发挥作用，首先必须转变为具有活性的激素，如T_4转变为T_3，以便与其特异性受体结合。根据激素受体所在部位不同，可将激素作用机制分为两类：①肽类激素、胺类激素、细胞因子、前列腺素作用于细胞膜受体；②类固醇激素、T_3、维生素D、视黄酸（维生素A酸）作用于细胞核内受体（表7-1-1）。受体有两个主要功能，一是识别微量的激素，二是与激素结合后可将信息在细胞内转变为生物活性信号。

表7-1-1 激素受体分类

类型	相关激素
细胞膜受体	
7次穿膜受体（与G蛋白偶联受体）	促卵泡素、黄体生成素、促皮质素、促甲状腺激素、甲状旁腺素、降钙素、肾上腺素、生长抑素、胰高血糖素、血管加压素、血管紧张素Ⅱ、前列腺素
1次穿膜受体（含内在激酶）	
酪氨酸激酶	胰岛素、类胰岛素生长因子-1、血小板源生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子
丝/苏氨酸激酶	抑制素、激活素、转化生长因子β
鸟苷酸环化酶	心房利钠肽
1次穿膜受体（不含内在激酶）	生长素、泌乳素、细胞因子、神经生长因子
4次穿膜受体（配基门控离子通道）	均系神经递质、乙酰胆碱、5-羟色胺、γ氨基丁酸
细胞内受体	
细胞核受体	盐皮质激素、雌二醇、孕酮、雄激素、三碘甲腺原氨酸、1,25-$(OH)_2D_3$、视黄酸（维A酸）
细胞质受体	糖皮质激素然后转位到核内

笔记

1. 细胞膜受体　作用于细胞膜受体的激素种类很多，作用机制比较复杂，按不同作用机制可将细胞膜受体分为四类。可以通过磷酸化和非磷酸化途经介导各种生物反应（图 7-1-1）。G 蛋白偶联受体（GPCR）可以通过刺激（或抑制）cAMP、PKA 途径；或通过钙调蛋白、Ca^{2+}依赖性激酶通路；也可通过活化 K^+、Ca^{2+}通道；或者通过磷脂酶 C、二酯酰甘油（DAG）、三磷酸肌醇（IP_3）、蛋白激酶 C、电压门控 Ca^{2+}通道等而发挥其生物作用。激素-受体复合物可使受体变构，使钙通道开放，钙离子向细胞内流，并使细胞内钙离子由细胞器释放，从而使细胞内钙离子浓度增加，激活蛋白激酶，继而使蛋白磷酸化而发挥生物作用。

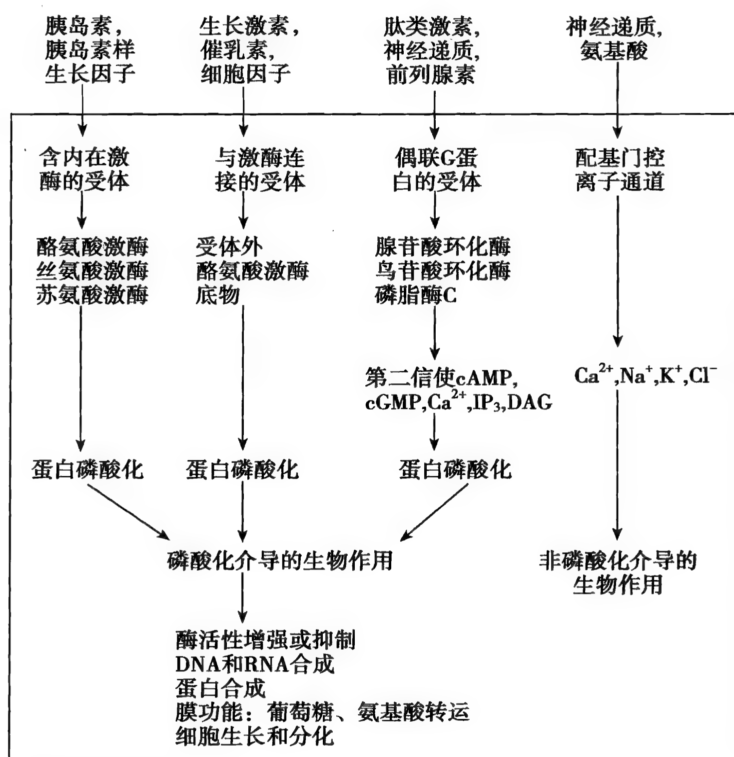


图 7-1-1　膜受体激素的作用机制

含有内在酪氨酸激酶的受体则可通过胰岛素受体底物（IRS）而激活 MAPK、PI3K、核糖体 S6 激酶（RSK）途径，或通过 Raf、MAPK、RSK 途径影响细胞代谢和细胞生长、分化、增殖。中止酪氨酸激酶活性有四条途径：①配基诱导胞吞和下调细胞表面受体数；②酪氨酸磷酸酶脱磷酸而失活；③将蛋白酪氨酸上的磷酸转交给 ADP；④与 Ras 结合的 GTP 水解成为 GDP。不含内在酪氨酸激酶的受体则可通过 MAPK、JAK、信号转导和转录活化物（STAT）和 IRS-1、IRS-2、PI3K 途径发挥作用。

丝氨酸激酶受体则可通过 Smads（细胞内信号途径的关键效应分子）发挥转导和转录作用，其作用具有多效性（自分泌和旁分泌），可以抑制生长因子。

2. 核受体和细胞质受体　激素浓度、受体数量与亲和性决定细胞的生物应答性（生物反应）。类固醇激素、甲状腺激素、1,25-$(OH)_2D_3$和维 A 酸通过结构类似的受体超家族在细胞内发挥作用，以基因组作用方式促进 DNA 基因转录和 mRNA 翻译而产生蛋白质和酶，改变细胞的生物作用。未结合配基的类固醇受体处于非活动状态，与热休克蛋白相结合；当类固醇受体与其配基结合后，便与辅阻抑物热休克蛋白分离，并诱导辅激活物，受体变构；受体与受体结合成为二聚体（同型或异二聚体），然后结合到细胞核的 DNA 激素应答元件（hormone response element，HRE）上，刺激或抑制特异性基因的转录。不同类固醇激素可作用于不同的类固醇应答

笔记

元件，通过转录因子，调节 DNA、mRNA 的表达和蛋白合成，如组蛋白乙酰转移酶修饰染色质结构，增强 RNA 聚合酶Ⅱ介导的转录，改变细胞的代谢、生长、分化以及生物反应(图 7-1-2)。核受体的非基因组作用，如离子交换、激素释放等生物作用，与基因组应答反应是相辅相成的。

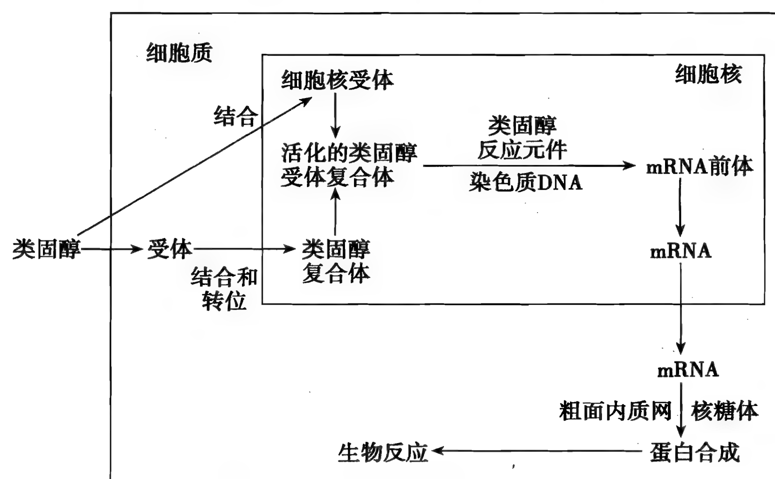


图 7-1-2 类固醇激素的作用机制

【内分泌系统的调节】

（一）神经系统与内分泌系统的相互调节

内分泌系统直接由下丘脑所调控，下丘脑含有重要的神经核，具有神经分泌细胞的功能，可以合成、释放激素，通过垂体门静脉系统进入腺垂体，调节腺垂体细胞对激素的合成和分泌。下丘脑视上核及脑室旁核分别分泌血管加压素(抗利尿激素)和催产素，经过神经轴突进入神经垂体，贮存并由此向血液释放激素。通过腺垂体所分泌的激素对靶腺如肾上腺、甲状腺和性腺进行调控，亦可直接对靶器官、靶细胞进行调节。下丘脑是联系神经系统和内分泌系统的枢纽，也受中枢神经系统其他各部位的调控。神经细胞具有传导神经冲动的能力，它们也可分泌各种神经递质，如去甲肾上腺素、乙酰胆碱、5-羟色胺、多巴胺、γ 氨基丁酸等，通过作用于突触后神经细胞表面的膜受体，影响神经分泌细胞的功能。下丘脑与垂体之间已构成一个神经内分泌轴(表 7-1-2)，调节周围内分泌腺及靶组织的功能。

表 7-1-2 下丘脑、垂体激素及其靶器官(组织)

下丘脑激素	腺垂体细胞	垂体激素	靶腺(组织)	靶腺(组织)激素
生长素释放激素(GHRH)	生长素分泌细胞	生长素(GH)	肝	类胰岛素生长因子-1(IGF-1)
促皮质素释放激素(CRH)	促皮质素分泌细胞	促皮质素(ACTH)	肾上腺皮质	皮质醇
促甲状腺素释放激素(TRH)	促甲状腺素分泌细胞	促甲状腺激素(TSH)	甲状腺	甲状腺激素(T_3、T_4)
促性腺激素释放激素(GnRH)	促性腺激素分泌细胞	黄体生成素(LH) 促卵泡素(FSH)	性腺(睾丸、卵巢)	睾酮(男性) 雌二醇、孕酮(女性)、抑制素
生长抑素(SS,SRIF)	生长素分泌细胞	生长激素	多种细胞	
多巴胺(DA)	催乳素分泌细胞	催乳素(PRL)	乳腺、性腺	LH、FSH、性类固醇激素

笔记

内分泌系统对中枢神经系统包括下丘脑在内也有直接的调节作用，一种激素可作用于多个部位，而多种激素也可作用于同一器官组织（包括神经组织），发挥不同的作用。

（二）内分泌系统的反馈调节

下丘脑、垂体与靶腺（甲状腺、肾上腺皮质和性腺）之间存在反馈调节，如 CRH 通过垂体门静脉而刺激垂体促肾上腺皮质激素分泌细胞分泌 ACTH，而 ACTH 水平增加又可兴奋肾上腺皮质束状带分泌皮质醇，使血液皮质醇浓度升高，而升高的皮质醇浓度反过来可作用在下丘脑，抑制 CRH 分泌，并在垂体部位抑制 ACTH 的分泌，从而减少肾上腺分泌皮质醇，维持三者之间的动态平衡。这种通过先兴奋后抑制达到相互制约保持平衡的机制，称为负反馈。但在月经周期中除了有负反馈调节，还有正反馈调节，如促卵泡素刺激卵巢使卵泡生长，通过分泌雌二醇，它不仅使促卵泡素分泌增加，而且还可促进黄体生成素及其受体数量增加，以便达到共同兴奋，促进排卵和黄体形成，这是一种相互促进，为完成一定生理功能所必需。反馈控制是内分泌系统的主要调节机制，使相处较远的腺体之间相互联系，彼此配合，保持机体内环境的稳定性，并克服各种病理状态。反馈调节现象也见于内分泌腺和体液代谢物质之间，例如胰岛 β 细胞的胰岛素分泌与血糖浓度之间呈正相关，血糖升高可刺激胰岛素分泌，而血糖过低可抑制胰岛素分泌。应激时，血管加压素可促使 ACTH、GH 和 PRL 分泌增加，而全身性疾病时则可抑制下丘脑-垂体-甲状腺系统，减少甲状腺激素的分泌，产生低 T_3、低 T_4综合征。

（三）免疫系统和内分泌功能

内分泌、免疫和神经三个系统之间可通过相同的肽类激素和共有的受体相互作用，形成一个完整的调节环路。神经内分泌系统对机体免疫有调节作用，淋巴细胞膜表面有多种神经递质及激素的受体，表明神经内分泌系统通过其递质或激素与淋巴细胞膜表面受体结合介导免疫系统的调节。如糖皮质激素、性激素、前列腺素 E 等可抑制免疫应答，而生长素、甲状腺激素和胰岛素能促进免疫应答。乙酰胆碱、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、内啡肽以及 5-羟色胺等神经递质对免疫应答的影响因免疫细胞的种类不同而作用各异。ACTH 既可由垂体产生，又可由淋巴细胞产生。ACTH 既可刺激肾上腺皮质产生和释放糖皮质激素，又可作用于免疫系统，抑制抗体的生成。内啡肽与淋巴细胞的相应受体结合，增强淋巴细胞的有丝分裂和非杀伤活性，促进单核细胞和中性粒细胞的趋化性，抑制抗体的产生。下丘脑分泌的 CRH 不仅作用于脑垂体细胞，调节 ACTH 及内啡肽的分泌，也作用于免疫细胞，影响肾上腺皮质功能和免疫功能。

免疫系统在接受神经内分泌系统调节的同时，亦有反向调节作用。近年发现，神经内分泌细胞膜上有免疫反应产物如白细胞介素（IL-1、IL-2、IL-3、IL-6 等）、胸腺肽等细胞因子的受体，免疫系统也可通过细胞因子对神经内分泌系统的功能产生影响。例如，在下丘脑神经元上有 IL-1 受体，IL-1 通过其受体作用于下丘脑 CRH 神经元，促进 CRH 分泌。将 IL-1 注入侧脑室可增强动物慢波睡眠，抑制动物摄食活动。IL-2 可通过增强基因表达影响细胞的增殖和分化，促进 PRL、TSH、ACTH、LH、FSH 和 GH 等激素的释放。

内分泌系统不但调控正常的免疫反应，在自身免疫反应的发生、发展中也起作用。内分泌系统常见的自身免疫病有桥本（Hashimoto）甲状腺炎、Graves 病、1 型糖尿病、Addison 病等。多数自身免疫病好发于育龄女性，肾上腺皮质激素治疗有效，也说明内分泌激素与自身免疫病的发病有关。

【内分泌系统的疾病】

内分泌系统疾病相当常见，可由多种原因引起病理和病理生理改变，表现为功能亢进、功能减退或功能正常。根据其病变发生在下丘脑、垂体或周围靶腺而分为原发性和继发性。内分泌腺或靶组织对激素的敏感性或应答反应降低也可导致疾病。非内分泌组织恶性肿瘤可异常地产生过多激素。此外，接受药物或激素治疗也可导致医源性内分泌系统疾病。

笔记

（一）激素产生过多

①内分泌腺肿瘤：如各种垂体肿瘤（包括 ACTH 腺瘤、GH 腺瘤、PRL 腺瘤等）、甲状腺腺瘤、甲状旁腺腺瘤、胰岛素瘤、醛固酮腺瘤、嗜铬细胞瘤等；②多内分泌腺瘤 1 型、2A 型、2B 型；③异位内分泌综合征：由非内分泌组织肿瘤分泌过多激素或类激素所致；④激素代谢异常：如严重肝病患者血中雌激素水平增加，雄烯二酮在周围组织转变为雌二醇增多；⑤自身免疫：如 Graves 病的甲状腺刺激性抗体（TSAb）刺激甲状腺细胞表面 TSH 受体，引起的甲状腺功能亢进；⑥基因的异常导致激素合成和释放调节的异常及激素分泌过量，如糖皮质激素可抑制的醛固酮增多症是由于染色体互换异常所致；⑦外源激素过量摄入。

（二）激素产生减少

①内分泌腺破坏：可因自身免疫病（1 型糖尿病、桥本甲状腺炎、Addison 病等）、肿瘤压迫、感染、放射损伤、手术切除或者损伤等；②内分泌腺激素合成缺陷，例如由于 *KAL* 基因突变导致的低促性腺激素性性腺功能减退症、甲状旁腺细胞钙敏受体激活性突变造成的甲状旁腺功能减退症；③发生在激素、激素受体、转录因子、酶及离子通路的基因突变均可导致激素缺乏；④内分泌腺以外的疾病，如肾脏破坏性病变，不能对 25-羟维生素 D_3 进行 1α 羟化而转变为具有活性的 1,25-$(OH)_2D_3$，也不能合成红细胞生成素。

（三）激素在靶组织抵抗

激素受体突变或者受体后信号转导系统障碍导致激素在靶组织不能实现生物学作用。临床大多表现为功能减退或正常，但血中激素水平异常增高。例如生长激素受体的突变造成的 Laron 侏儒，Gsα 基因突变造成的假性甲状旁腺功能减退症 Ⅰa 型的甲状旁腺功能减退，2 型糖尿病的胰岛素抵抗受来自脂肪细胞信号的影响。

【内分泌疾病诊断原则】

完整的内分泌疾病的诊断应包括功能诊断、定位诊断和病因诊断三个方面。一些典型的患者具有特殊的面容（如甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、肢端肥大症、库欣综合征等）和病理性特征（如甲状腺肿大、眼部特征、黑棘皮病、异常毛发分布、生殖器幼稚等），对于诊断可提供一定的线索，但是对于轻症不典型患者，因缺乏症状和（或）体征，早期识别并非易事，必须配合实验室检查，才能早期诊断、早期防治。

（一）功能诊断

1. 临床表现 典型症状和体征对诊断内分泌疾病有重要参考价值，而有些表现与内分泌疾病关系比较密切，如闭经、月经过少、性欲和性功能改变、毛发改变、生长障碍或过度、体重减轻或增加、头痛、视力减退、精神兴奋、抑郁、软弱无力、皮肤色素改变、紫纹、多饮、多尿、多血质、贫血、消化道症状（食欲减退、呕吐、腹痛、便秘、腹泻）等。应注意从非特异性临床表现中寻找内分泌功能紊乱和内分泌疾病的诊断线索。

2. 实验室检查及其资料分析

（1）代谢紊乱证据：各种激素可以影响不同的物质代谢，包括糖、脂质、蛋白质、电解质和酸碱平衡，可测定基础状态下血糖，血脂谱，血钠、钾、钙、磷、碳酸氢根等。

（2）激素血液浓度测定：血液激素浓度是内分泌腺功能的直接证据。第一代的放射免疫测定法（RIA）已经逐渐淘汰；第二代免疫放射法（IRMA）的敏感性和特异性提高了 10 倍；第三代是免疫化学发光法（ICMA），以酶标记代替同位素标记，敏感度进一步提高至 10^{-12}g 的超微量水平。放射受体测定法是以激素特异性受体代替抗体进行的。一般采取空腹静脉血液标本测定。少数激素呈脉冲性分泌，需要限定特殊的采血时间。例如血浆皮质醇浓度需要采取早晨 8 时和下午 4 时的标本。尿液中的激素代谢产物也可以反映激素的水平，例如 17-羟皮质类固醇反映肾上腺分泌皮质醇的情况，香草基杏仁酸（VMA）反映儿茶酚胺的水平。通常收集 24 小时尿标本，优点是间接反映全天的激素产生量，避免单点采血带来的误差。

笔记

（3）动态功能测定主要有下列两类：

1）兴奋试验：多适用于分泌功能减退的情况，可估计激素的贮备功能，应用促激素试验探测靶腺的反应，如ACTH、TSH、hCG、TRH、GnRH、CRH刺激试验，胰岛素低血糖兴奋试验，胰高血糖素兴奋试验，左旋多巴、精氨酸兴奋试验等。

2）抑制试验：多适用于分泌功能亢进的情况，观察其正常反馈调节是否消失，有无自主性激素分泌过多，是否有功能性肿瘤存在，如地塞米松抑制试验。因为检测指标不同，葡萄糖耐量试验可作为兴奋试验（胰岛素、C肽）又可作为抑制试验（GH）。可乐定抑制试验观察儿茶酚胺（CA）分泌情况。

（二）定位诊断

包括病变性质和病变部位的确定，现有多种检查方法可帮助明确微小病变。

1. 影像学检查 蝶鞍X线平片、分层摄影、CT、MRI、PET、B超，属非侵袭性内分泌腺检测法，可鉴定下丘脑-垂体、甲状腺、性腺疾病、肾上腺肿瘤、胰岛肿瘤等。临床上常无症状，影像学检查发现的内分泌腺肿瘤称为意外瘤（incidentaloma），如肾上腺意外瘤。

2. 放射性核素检查 标记内分泌肿瘤细胞摄取的特殊物质，定位肿瘤的存在。例如甲状腺扫描（^{131}I、^{123}I、^{99m}Tc）；肾上腺皮质扫描采用^{131}I-胆固醇等。

3. 细胞学检查 细针穿刺细胞病理活检，免疫细胞化学技术，精液检查，激素受体检测。例如甲状腺细针穿刺细胞学检查（FNAC）。

4. 静脉导管检查 静脉导管插入内分泌腺静脉流出端，采取血液标本，测定激素的浓度，以明确该腺体是否有过量激素产生。如岩下窦静脉取血测定垂体激素，对于判断库欣病有诊断价值。

（三）病因诊断

1. 自身抗体检测 甲状腺球蛋白抗体（TGAb）、甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、促甲状腺激素受体抗体（TRAb）、胰岛素抗体（IAA）、胰岛细胞抗体（ICA）、谷氨酸脱羧酶抗体（GADAb）、抗肾上腺抗体等。抗体测定有助于明确内分泌疾病的性质以及自身免疫病的发病机制，甚至可作为早期诊断和长期随访的依据。

2. 染色体检查 有无畸变、缺失、增多等。

3. HLA鉴定

【内分泌疾病防治原则】

人们对内分泌系统和内分泌疾病的认识已有了很大的发展，研究正在不断深入，防治内分泌疾病已成为可能，不少内分泌疾病是可防可治的，如缺碘性甲状腺肿可用碘化食盐达到防治目的；席汉综合征（Sheehan syndrome）可以通过加强围生期医疗保健来防治；一些内分泌疾病的危象只要加强对患者及其家属的教育，尽早诊断，遵循治疗，消除诱发因素等，防治其发展是完全可能的。

治疗内分泌腺功能亢进：①手术切除导致功能亢进的肿瘤或增生组织。②放射治疗毁坏肿瘤或增生组织，减少激素的分泌。③针对内分泌腺体的药物治疗：抑制激素的合成和释放，如奥曲肽抑制多种激素（GH、PRL、胰岛素等）的分泌；溴隐亭抑制PRL、GH的分泌并有缩小肿瘤的作用；赛庚啶和酮康唑治疗库欣综合征；咪唑类和硫脲类药物抑制甲状腺激素的合成，治疗甲亢。④针对激素受体的药物治疗：米非司酮（mifepristone，RU486）可以阻断糖皮质激素受体，缓解库欣综合征患者的症状；肾上腺素能受体拮抗药普洛萘尔可以缓解甲状腺激素过多引起的肾上腺素能受体活性增强，酚妥拉明和酚苄明可选择性阻断肾上腺素能受体，从而缓解嗜铬细胞瘤分泌过多去甲肾上腺素所致的高血压等。⑤针对内分泌肿瘤的化疗治疗：如米托坦（双氯苯二氯乙烷）治疗肾上腺皮质癌。⑥放射性核素治疗：利用甲状腺细胞摄碘的特性，给予甲亢患者^{131}I治疗，利用β射线杀伤甲状腺细胞。

笔记

治疗内分泌腺功能减退:①最常见的方法是外源性激素的替代治疗或补充治疗,原则是“缺什么,补什么;缺多少,补多少;不多不少,一直到老”。例如甲状腺功能减退者补充甲状腺素(左甲状腺素);肾上腺皮质功能减退者补充皮质醇(氢化可的松);男性性腺功能减退者补充睾酮类制剂;垂体性侏儒症患者则补充人生长激素制剂。②直接补充激素产生的效应物质,例如甲状旁腺功能减退者补充钙与活性维生素D。③内分泌腺组织移植,例如胰岛细胞或胰腺移植治疗糖尿病,甲状旁腺组织移植治疗甲状旁腺功能减退症等。

目前尚无有效的针对病因和发病机制的防治措施。随着遗传学、免疫学、肿瘤学等基础学科研究的日益深入,内分泌系统疾病的病因治疗才能得以实现。

第二节 营养、代谢性疾病

新陈代谢指在生命机体中所进行的众多化学变化的总和,是人体生命活动的基础。通过新陈代谢,使机体与环境之间不断进行物质交换和转化,同时体内物质又不断进行分解、利用与更新,为个体的生存、劳动、生长、发育、生殖和维持内环境恒定提供物质和能量。新陈代谢包括合成代谢和分解代谢两个过程。合成代谢是营养物质进入人体内,参与众多化学反应,合成为较大的分子并转化为自身物质,是需要能量的反应过程,其中三大营养物质以糖原、蛋白质和脂肪的形式在体内合成和储存;分解代谢是体内的糖原、蛋白质和脂肪等大分子物质分解为小分子物质的降解反应,是产生能量的变化过程。中间代谢指营养物质进人机体后在体内合成和分解代谢过程中的一系列化学反应。营养物质不足、过多或比例不当,都能引起营养疾病。中间代谢某一环节出现障碍,则引起代谢性疾病。营养性疾病和代谢性疾病关系密切,往往并存,彼此影响。例如维生素D缺乏症属营养性疾病,但常表现为钙、磷代谢失常;糖尿病为代谢性疾病,常伴蛋白质和能量缺乏。

【营养和代谢的生理】

(一)营养物质的供应和摄取

人类通过摄取食物以维持生存和健康,保证生长发育和各种活动。这些来自外界以食物形式摄入的物质就是营养素。中国营养学会《中国居民膳食营养素参考摄入量-Chinese DRIs》对营养素分类如下:①宏量营养素:包括糖类、蛋白质和脂肪,它们在消化时分别产生葡萄糖及其他单糖、肽和氨基酸、脂肪酸和甘油。宏量营养素是可以互相转换的能源,脂肪产热37.7kJ/g(9kcal/g),碳水化合物和蛋白质产热16.7kJ/g(4kcal/g)。②微量营养素:是维持人体健康所必需,消耗甚微,许多微量元素有催化作用。③维生素:分为脂溶性和水溶性。④其他膳食成分:膳食纤维、水等。人体所需要的营养物质见表7-1-3,其中一些必须由外界供给,主要来自食物,另一些可在体内合成。食物的营养价值指食物中所含营养素和热能是否能满足人体需要。营养价值高低决定于其所含营养素的种类是否齐全、数量多少、各种营养素之间比例是否合适,是否容易被人体消化吸收等。同一种食物的营养价值还因贮存、加工和烹调方法不同而异。必需营养物质需要量指正常情况下维持机体正常组织结构与生理功能,并可防止因缺乏而出现相应生理、生化或病理变化所需的最少量。为维持体重稳定,能量的供给和消耗必须平衡。每日所需能量为基础能量消耗、特殊功能活动和体力活动等所消耗能量的总和。基础能量消耗可因性别、年龄、身高和体重而异。特殊功能活动指消化、吸收所消耗的能量,可因生长、发育、妊娠、哺乳等特殊生理需要而增加。体力活动所需能量因活动强度而异,轻、中、重体力活动所需能量分别为基础能量的30%、50%、100%或以上。生物效价为80以上的蛋白质,成人每日每公斤理想体重约需1g左右。蛋白质生物效价的顺序依次为:动物制品、豆类、谷类、根类等。牛奶与鸡蛋蛋白质的生物效价为93,牛肉为76,麦片和米为65,玉米为50。如供应的食物中蛋白质的生物效价较低,则每日所需蛋白质的量应增加。脂肪所供应的能量不宜超过总能量的30%。在供应

笔记

的脂肪中,饱和脂肪、多价不饱和脂肪与单价不饱和脂肪的比例应为1:1:1,每日胆固醇摄入量宜在300mg以下。每日所需总能量除由蛋白质和脂肪所供应外,余下的由糖类供应。

表7-1-3 人体所需要的营养物质

糖类(碳水化合物) 可在体内合成,但实际上大部分由体外供给
蛋白质
必需氨基酸:异亮氨酸 亮氨酸 赖氨酸 蛋氨酸 苯丙氨酸 苏氨酸 色氨酸 缬氨酸
半必需氨基酸:组氨酸(为婴幼儿所必需) 精氨酸
非必需氨基酸:可在体内合成
脂类
必需脂肪酸:亚油酸 亚麻酸 花生四烯酸
非必需脂肪酸:可在体内合成
矿物质
常量元素:钠 钾 钙 镁 磷 氯 硫 碳 氢 氧 氮
微量元素:铁 锌 铜 锰 钴 碘 铬 镍 钒 锡 钼 硒 氟 矽 砷
维生素
水溶性:维生素B_1、B_2、B_6、B_{12} 烟酸 叶酸 泛酸 生物素 维生素C
脂溶性:维生素A 维生素D 维生素E 维生素K
膳食纤维、水

(二)营养物质的消化、吸收、代谢和排泄

食物进入胃肠道在消化液、酶等作用下,转变为单糖、氨基酸、短链和中链脂肪酸、甘油,与水、盐、维生素等一起被吸收入血,中性脂肪酸和多数长链脂肪酸则经淋巴入血,到达肝和周围组织被利用,合成物质或提供能量。机体自身的物质亦随时被分解提供能量或合成新的物质。各种营养物质的中间代谢受基因控制,在酶、激素和神经内分泌水平进行调节。代谢底物的质和量,辅助因子、体液组成、离子浓度等反应环境,以及中间和最终产物的质和量等对调节中间代谢亦起一定作用。中间代谢所产生的物质,除被机体储存或重新利用外,最后以水、二氧化碳、含氮物质或其他代谢产物的形式,经肺、肾、肠、皮肤、黏膜等排出体外。

【营养性疾病和代谢性疾病的病因和发病机制】

(一)营养性疾病

机体对各种营养物质均有一定的需要量、允许量和耐受量,因此营养病可因一种或多种营养物质不足、过多或比例不当而引起,其病因和发病机制可分为以下两类:

1. 原发性营养失调 摄取营养物质不足、过多或比例不当引起。例如摄取蛋白质不足引起蛋白质缺乏症,能量摄取超过消耗引起肥胖症。

2. 继发性营养失调 器质性或功能性疾病所致。

(1)进食障碍:如口、咽、食管疾病所致摄食困难,精神因素所致摄食过少、过多或偏食。

(2)消化、吸收障碍:消化道疾病或某些药物如新霉素、考来烯胺等所致。

(3)物质合成障碍:如肝硬化失代偿期白蛋白合成障碍引起的低白蛋白血症。

(4)机体对营养需求的改变:如发热、甲状腺功能亢进症、肿瘤、慢性消耗性疾病、大手术后以及生长发育、妊娠等生理性因素,使机体需要营养物质增加,如供应不足可致营养缺乏。中年以后,体力活动减少,如摄食量不相应降低,能量过多可致肥胖。

(5)排泄失常:如多尿可致失水,腹泻可致失钾,长期大量蛋白尿可致低白蛋白血症。

(二)代谢性疾病

指中间代谢某个环节障碍所引起的疾病。

笔记

1. 遗传性代谢病(先天性代谢缺陷) 基因突变引起蛋白质结构和功能紊乱,特异酶催化反应消失、降低或(偶然地)升高,导致细胞和器官功能异常。

2. 获得性代谢病 可由环境因素引起,或遗传因素和环境因素相互作用所致。不合适的食物、药物、理化因素、创伤、感染、器官疾病、精神疾病等是造成代谢障碍的常见原因,如常见的水、电解质和酸碱平衡紊乱,大手术后的氮代谢负平衡,慢性肾衰竭时的钙、磷代谢障碍等。血脂异常常见于甲状腺功能减退症、肾病综合征、胆道梗阻等。肥胖和糖尿病显然是遗传因素和环境因素共同作用的结果。

此外,有些遗传性代谢病以环境因素为其发病诱因,如苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏引起,如能在出生后3周内确诊,限制摄入含苯丙氨酸的食物,则可以不出现智能障碍。

【营养性疾病和代谢性疾病的分类】

(一)营养性疾病

一般按某一营养物质的不足或过多分类。

1. 蛋白质营养障碍 蛋白质和氨基酸不足,如蛋白质-能量营养不良症、蛋白质缺乏症、赖氨酸缺乏症;氨基酸过多,如肝硬化肝功能失代偿期酪氨酸、蛋氨酸过多可诱发肝性脑病。

2. 糖类营养障碍 糖类摄取过多易引起肥胖症,摄取不足伴有能量不足时常致消瘦。

3. 脂类营养障碍 脂类摄取过多易引起肥胖症或血脂异常,摄取过少易引起脂溶性维生素缺乏。

4. 维生素营养障碍 各种维生素缺乏症或过多症。

5. 水、盐营养障碍 水、盐不足或过多。

6. 无机元素营养障碍 微量元素不足或过多。

7. 复合营养障碍 多种营养物质障碍的不同组合。

(二)代谢性疾病

一般按中间代谢的主要途径分类。

1. 蛋白质代谢障碍

(1) 继发于器官疾病:如严重肝病时的低白蛋白血症,淀粉样变性的免疫球蛋白代谢障碍。

(2) 先天性代谢缺陷:如白化病、血红蛋白病、先天性氨基酸代谢异常等。

2. 糖代谢障碍

(1) 各种原因所致糖尿病及糖耐量减低以及低血糖症等。

(2) 先天性代谢缺陷:如果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原贮积症等。

3. 脂类代谢障碍 主要表现为血脂或脂蛋白异常。可为原发性代谢紊乱或继发于糖尿病、甲状腺功能减退症等。

4. 水、电解质代谢障碍 多为获得性,亦可见于先天性肾上腺皮质增生症等。

5. 无机元素代谢障碍 如铜代谢异常所致肝豆状核变性,铁代谢异常所致含铁血黄素沉着症等。

6. 其他代谢障碍 如嘌呤代谢障碍所致痛风,卟啉代谢障碍所致血卟啉病等。

【营养性疾病和代谢性疾病的临床特点】

1. 营养疾病多与营养物质的供应情况、饮食习惯、生活条件与环境因素、消化功能、生理或病理附加因素等有关。先天性代谢病常有家族史、环境诱发因素以及发病年龄和性别特点等,如痛风主要见于男性,苯丙酮尿症在新生儿期即可检出。

2. 营养性疾病和代谢性疾病早期常先有生化、生理改变,逐渐出现病理变化。早期治疗可能使病理变化逆转。

3. 营养性疾病和代谢性疾病可引起多个器官、系统病理变化,但以某些器官或系统受累的临床表现较为突出。

笔记

4. 长期营养和代谢障碍影响个体的生长、发育、衰老过程,甚至影响下一代。

【营养性疾病和代谢性疾病的诊断原则】

要求尽可能了解疾病的病因和诱因、发病机制的主要环节、发展阶段和具体病情。营养性疾病和代谢性疾病常具有特殊的症状和体征,是提供诊断的首要线索,须进行详细的病史询问和体格检查。实验室检查是确诊依据,对临床前期患者更有价值,例如有些无症状的糖尿病患者可通过筛查血糖而确诊。除常规检查外,可根据病史线索进行有关特殊检查。对一些不明原因的症状和体征应进行随访观察。

(一) 病史

询问症状的发生、发展和相互关系,并从现病史和个人史中了解发病因素、病理特点、每日进食情况等。必要时作详细的家系调查。

(二) 体格检查

需注意发育和营养状态、体型和骨骼、神经精神状态、智能、毛发、皮肤、视力和听力、舌、齿、肝、脾以及四肢等。

(三) 实验室检查

1. 血、尿、粪和各项生化检查以及激素、物质代谢的正常或异常产物等。

2. **溶血及凝血检查**　如血红蛋白电泳、凝血因子检查等,主要用于遗传性血液病的鉴别诊断。

3. **代谢试验**　如糖耐量试验,氮平衡试验,水、钠、钾、钙、磷平衡试验等。

4. **影像学检查**　骨密度测定、CT和MRI等。

5. 组织病理和细胞学检查以及细胞染色体、酶系检查等。

6. **血氨基酸分析**　诊断氨基酸异常所引起的先天性代谢病。

7. **基因诊断**　诊断遗传性代谢病。

在诊断营养性疾病时,如同一群体在同一时期内发现相同的病例,则提示可能有相当数量的临床前期患者。代谢性疾病(如糖尿病、痛风等)常与种族、遗传、体质等因素有关,诊断一个病例常可追查发现另一些病例。对某些特殊类型的糖尿病,如青少年发病的成人型糖尿病(MODY)和线粒体基因突变糖尿病,可在其家族成员出现生化紊乱和临床症状前发现基因异常。一些遗传性代谢病,在症状出现前已有生化改变。应对这些疾病进行临床前期诊断,包括有计划的调查、检出杂合子携带者等。

【营养性疾病和代谢性疾病的防治原则】

(一) 病因和诱因的防治

对营养性疾病和以环境因素为主引起的代谢性疾病,多数能进行病因防治。中国营养学会《中国居民膳食指南》指导推广平衡饮食、合理摄取营养和促进健康。以先天性代谢缺陷为主的代谢性疾病,一般只能针对诱因和发病机制进行治疗,但目前基因治疗已显示出一定前景。此外,有报道用肝、脾、骨髓等移植以治疗肝豆状核变性、免疫球蛋白缺乏症和其他免疫缺陷等。

(二) 临床前期和早期防治

早期诊断和采取防治措施可避免不可逆的形态和功能改变,使病情不致恶化,甚至终身不出现症状,如苯丙酮尿症、半乳糖血症。糖尿病如在早期使病情得到良好控制,可避免出现严重并发症。葡萄糖耐量减低患者经饮食、运动干预后可减少糖尿病的发生。

(三) 针对发病机制的治疗

1. **避开和限制环境因素**　例如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者应避免进食蚕豆和对乙酰氨基酚、阿司匹林、磺胺、伯氨喹等药物;苯丙酮尿症患者限制进食含苯丙氨酸的食物等。

2. **替代治疗**　例如对蛋白缺乏症患者补充蛋白质,对血友病患者给予抗血友病球蛋白等。有些代谢病是由于作为酶反应辅助因子的维生素合成不足,或由于酶缺陷以致与维生素辅酶因

笔记

子的亲和力降低所致，补充相应维生素可纠正代谢异常。例如胱硫醚β-合成酶缺乏所致的高胱氨酸尿症，须给予低蛋氨酸饮食，并试用大剂量维生素 B_6 及叶酸。

3. 调整治疗　例如用皮质醇治疗先天性肾上腺皮质增生症；用别嘌醇抑制尿酸生成以治疗痛风；用青霉胺促进肝豆状核变性患者铜排出等。

（四）遗传咨询和生育指导

对已生育过遗传性代谢病患儿、具有X连锁隐性遗传病家族史或某些遗传性代谢病高发区的孕妇进行产前羊水检查，对防治遗传性代谢病有重要价值。

祖国医学对营养性疾病和代谢性疾病早有记载。例如对脚气病、糖尿病的病因、发病机制、临床表现、预防和治疗等均有论述，并提出很有实用价值的食饵疗法，不少沿用至今。目前原发性营养缺乏病已少见，但继发性营养缺乏病仍较常见。代谢性疾病种类很多，其中糖尿病、血脂异常、肥胖症、代谢综合征、骨质疏松症等较为常见且患病率逐渐上升，将于本篇介绍。

（滕卫平）

笔记

第二章 垂 体 瘤

垂体瘤(pituitary tumors)是较为常见的内分泌腺瘤,起源于腺垂体、神经垂体和胚胎期颅咽管上皮细胞,可表现为垂体激素过度分泌或分泌不足,约占颅内肿瘤的15%。超过1/4尸检可发现垂体有未知微腺瘤,垂体影像可发现至少10%存在无临床表现的垂体损伤。

【病理和分类】

在手术切除的垂体瘤中以分泌催乳素、生长激素和阿片-黑素-促皮质素原(POMC)腺瘤占绝大多数,催乳素瘤占1/3以上,促性腺激素瘤和促甲状腺激素瘤仅占不到5%。所谓无功能垂体瘤不分泌具有生物学活性的激素,但仍可合成和分泌糖蛋白激素的α亚单位,血中有过多α亚单位可作为肿瘤的标志物。

垂体瘤分类根据:①激素分泌细胞,可分为单一激素性或多激素性(表7-2-1);②肿瘤大小,可分为微腺瘤(直径<10mm)、大腺瘤(直径>10mm)(图7-2-1);③有无侵袭周围组织;④免疫组化和电镜特征。垂体瘤手术切除标本用免疫细胞化学染色法检测发现,发生率依次为PRL瘤、无功能瘤、GH瘤、GH-PRL瘤、ACTH瘤、Gn瘤、多激素腺瘤、TSH瘤,绝大多数为微腺瘤。无功能

表7-2-1 垂体瘤临床与病理分类

肿瘤名称	比例(%) 病理(%)	临床(%)	年发病率(例/10^6)	患病率(例/10^6)	mRNA/免疫组化	临床表现
催乳素瘤		29	6~10	60~100		性腺功能减退症,溢乳
稀少颗粒型	28				PRL	
致密颗粒型	1				PRL	
生长激素瘤		15	4~6	40~60		肢端肥大症,巨人症
稀少颗粒型	5				GH	
致密颗粒型	5				GH	
GH/PRL瘤		8				性腺功能减退症,肢端肥大症,溢乳
GH瘤/PRL瘤混合	5				GH,PRL	
GH/PRL细胞腺瘤	1				GH,PRL	
嗜酸性干细胞腺瘤	3				GH,PRL	
促皮质激素瘤			2~3	20~30		
Cushing病	10	10			POMC/ACTH	Cushing病
沉默型	3	6			POMC/ACTH	无
Nelson综合征	2				POMC/ACTH	局部症状
促甲状腺激素瘤	1	0.9			TSH	甲状腺功能亢进
多种激素瘤	10	4			GR,PRL/糖蛋白	多种表现
无功能瘤/裸细胞/促性腺激素瘤		27	7~9	70~90		
无嗜酸细胞瘤	14				FSH,LHα/糖蛋白	沉默或垂体功能减退
嗜酸细胞瘤	6				FSH,LHα/糖蛋白	沉默或垂体功能减退
促性腺激素瘤	7~15				FSH,LH	沉默或垂体功能减退

笔记


垂体大腺瘤


垂体微腺瘤

图 7-2-1 垂体瘤（头颅 MRI）

垂体瘤、促性腺激素瘤和 GH 瘤均为大腺瘤。转移瘤来自乳腺癌、肺癌和胃肠道恶性肿瘤。

【病因和发病机制】

垂体瘤发病机制目前还不完全清楚，以往有两种学说，即垂体细胞自身缺陷学说和下丘脑调控失常学说。目前的共识是，单纯下丘脑调控激素作用增强或减弱不能引起垂体瘤，垂体发病根本原因是细胞出现单克隆基因异常，然后在内、外因素促进下，单克隆基因异常细胞不断增殖，逐渐发展为垂体瘤。

【临床表现】

垂体瘤尤其是具有功能的激素分泌瘤可有两种表现。

（一）激素分泌异常表现

可为激素分泌过多引起相应症候群，也可因肿瘤增大压迫正常垂体组织而使激素分泌减少，后者表现为继发性性腺、肾上腺皮质、甲状腺功能减退症和生长激素缺乏。

（二）病变占位扩张表现

垂体瘤占位性病变可影响局部和邻近组织，垂体肿瘤直径大于 1cm 者可因压迫鞍膈而有头痛；若向前上方发展可压迫视神经交叉出现视力减退、视野缺损，主要为颞侧偏盲或双颞侧上方偏盲；向上方发展可影响下丘脑而有尿崩症、睡眠异常、食欲亢进或减退、体温调节障碍、自主神经功能失常、性早熟、性腺功能减退、性格改变；向侧方发展则可影响海绵窦，压迫第 3、4、6 脑神经而引起睑下垂、眼外肌麻痹和复视，还可影响第 5 对脑神经眼支和上颌支而有神经麻痹、感觉异常等。如发生垂体瘤内出血，称为垂体卒中，引起严重头痛、视力急剧减退、眼外肌麻痹、昏睡、昏迷、脑膜刺激征和颅内压增高。

【诊断和鉴别诊断】

详细病史询问和仔细体格检查，包括神经系统、眼底、视力、视野检查，对于垂体瘤诊断可提供重要依据。除垂体大肿瘤破坏蝶鞍骨结构，一般头颅 X 线检查缺乏特异性和灵敏度，诊断主要采用 CT、MRI，无创伤且费用低。MRI 不仅可发现直径 3mm 的微腺瘤，而且可显示下丘脑结构，对于临床判断某些病变有肯定价值。各种垂体激素及其动态功能试验对诊断和鉴别诊断可提供一定的参考和疗效判断。最终诊断取决于病理检查，包括免疫细胞化学检测。

【治疗】

垂体瘤的治疗目标：①减轻或消除肿瘤占位病变的影响；②纠正肿瘤分泌过多激素；③尽可能保留垂体功能。应从肿瘤的解剖、病理生理和患者的全身情况来研究具体治疗措施。

笔记

（一）手术治疗

除催乳素瘤首选药物治疗外，所有垂体瘤尤其大腺瘤和功能性肿瘤，压迫中枢神经系统和视神经束，药物治疗无效或不能耐受者均宜考虑手术治疗。除非大腺瘤已向鞍上和鞍旁侵犯，需考虑开颅经额途径切除，鞍内肿瘤如微腺瘤一般均采取经蝶显微外科手术切除。手术治愈率为70%～80%，复发率为5%～15%。术后并发症包括暂时性尿崩症、脑脊液鼻漏、局部血肿、脓肿，感染发生率较低，死亡率很低（<1%）。大腺瘤尤其是向鞍上或鞍旁发展的肿瘤，手术治愈率降低，术后并发症增加，较多发生尿崩症和腺垂体功能减退症，死亡率也相对增加，可达10%。

（二）药物治疗

一般首选溴隐亭，可使大多数患者血中催乳素水平降至正常、肿瘤缩小，疗效优于手术，但停药后可再现高催乳素血症和肿瘤增大，故需长期服用。其他多巴胺D_2受体激动剂培高利特和卡麦角林也有效。溴隐亭应用迄今未发现胎儿畸形，故对妊娠影响较小，但为安全考虑妊娠期仍宜停用。生长抑素类似物奥曲肽，可使半数GH患者的血浆GH和胰岛素样生长因子-1（IGF-1）恢复正常；奥曲肽亦适用于TSH分泌瘤，可降低血清TSH水平并缩小肿瘤。

（三）放射治疗

垂体肿瘤放疗常作为手术治疗的辅助，有常规放射治疗，三维适形、立体定向放射治疗，质子外照射等，在缩小肿瘤、减少激素分泌作用方面的疗效不等，对于需要迅速解除对邻近组织压迫方面并不满意。放疗后随着时间迁延，腺垂体功能减退在所难免（50%～70%），依次有GH、Gn、ACTH、TSH缺乏。放射治疗的副作用有腺垂体功能减退、视神经炎和视力减退以及脑萎缩。

[附] 催 乳 素 瘤

催乳素（PRL）瘤为最常见的有分泌功能的垂体肿瘤，占垂体腺瘤的25%～40%，占功能性垂体瘤的15%～25%，良性多见。血清PRL水平常可反应瘤体大小，大腺瘤患者PRL通常高于250μg/L。尸检发现垂体微腺瘤发生率为6%～24%，其中40%应用免疫染色法证实为PRL瘤，无功能垂体大腺瘤中70%实为PRL瘤。催乳素瘤年发病率为3～7/10万人。30%～75%闭经-溢乳女性有催乳素瘤，约8%阳痿和5%不育男性有高催乳素血症。女性患者中微腺瘤占2/3，大腺瘤占1/3，绝经后女性多为大腺瘤，男性几乎都是大腺瘤。女性发病率显著高于男性，微腺瘤男女比例1∶20，大腺瘤男女比例1∶1。

【病因和发病机制】

催乳素瘤发病机制尚不明确，除PRF（催乳素释放因子）与PIF（催乳素抑制因子）调节紊乱外，催乳素分泌细胞本身有何缺陷及其影响因素尚待阐明。雌激素可促进PRL细胞增生及PRL合成与分泌。妊娠不仅使原有PRL瘤增大，也是PRL瘤形成的一个促发因素。

【临床表现】

PRL瘤临床表现可以分为两方面，一是高PRL血症相关的临床表现，二是大腺瘤占位效应。

女性患者多为微腺瘤，仅7%～14%可持续生长，高PRL血症可导致月经稀发、停经、不育和溢乳。对于仍存在月经的患者，因黄体期的异常可导致不育。未予治疗的PRL瘤女性停经后可以导致雌激素减少，使骨量减少而增加骨折风险；而仍有月经的高PRL女性，骨量可以正常。大腺瘤可以压迫促性腺激素细胞，从而导致性腺功能低下。

男性患者起病隐匿，就诊较晚，往往为大腺瘤。高PRL血症可导致性腺功能低下，出现性欲减退、勃起功能障碍、不育和男性乳房发育，少数可表现为溢乳。男性更多表现为大腺瘤，伴有大腺瘤压迫症状，如头痛、视野缺损，甚至有颅内高压、头痛、呕吐等，并可压迫正常垂体组织而有甲状腺、肾上腺、性腺功能减退。PRL瘤也可见于儿童，但非常罕见，往往表现为占位效应和（或）青春发育延迟。

笔记

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

1. 定性诊断　正常人血 PRL 基础浓度一般<20μg/L，生理增幅可至正常高值的三倍，而 PRL 瘤患者血清 PRL 一般>200μg/L。应排除生理妊娠、药物作用及其他疾病的影响（见鉴别诊断）。血清 PRL<100μg/L 的多数患者可能是其他原因引起的高 PRL 血症，如垂体非 PRL 瘤压迫垂体柄和垂体门脉血供而使 PRL 增高。

2. 定位诊断　下丘脑-垂体区 MRI 扫描有助于定位诊断，了解瘤体对周围组织（视交叉等）的压迫情况，如视野检查对大腺瘤的病情判断有重要价值。特发性高 PRL 血症应定期复查 PRL 及鞍区影像学。

（二）鉴别诊断

1. 生理性　妊娠、哺乳、应激。

2. 病理性　下丘脑垂体柄损伤：如颅咽管瘤、脑膜瘤、肉芽肿、浸润性疾病、Rathke 囊肿、放射、外伤；垂体疾病：如垂体大腺瘤压迫、淋巴细胞性垂体炎、肢端肥大症；系统性疾病：如慢性肾衰、原发性甲状腺功能减退症、肝硬化。

3. 药物性　神经肽：如 TRH；多巴胺通路药物：如氯丙嗪、甲氧氯普胺、奋乃静、甲基多巴；抗高血压药物：如拉贝洛尔、利血平、维拉帕米；H_2受体拮抗剂：如西咪替丁、雷尼替丁；雌激素类药物：如口服避孕药；精神安定药：如氯丙嗪、利哌立酮、异丙嗪、奋乃静；阿片制剂和阿片受体激动剂：如海洛因、美沙酮、吗啡；抗抑郁药物：如三环抗抑郁剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。

【治疗】

无临床表现的微腺瘤无需治疗，但应定期随访临床表现、PRL 水平及瘤体大小。需要治疗的临床指征包括大腺瘤、逐渐增大的微腺瘤、不育、溢乳、男性乳房发育、睾酮不足、月经稀少或闭经以及痤疮和多毛。

治疗首选多巴胺激动剂。通过增强多巴胺的抑制作用可以减少催乳素分泌，恢复下丘脑-垂体促性腺激素周期性分泌及卵巢对促性腺激素的反应性，缩小肿瘤体积。该类药物主要有三种：溴隐亭、卡麦角林（前两者均为麦角衍生物）和培高利特。溴隐亭起始剂量为 0.625 ~ 1.25mg/d，维持剂量为 2.5 ~ 10mg/d，可分次服用，常见的不良反应有恶心、头痛、体位性低血压、鼻塞、便秘等。卡麦角林作用时间长，起始剂量为每周 0.25 ~ 0.5mg，维持剂量为每周 0.25 ~ 3mg，相对于溴隐亭副作用更少、降低 PRL 水平更有效，但长期大剂量使用可能增加心脏瓣膜病变风险。若男性和绝经期前女性使用最大剂量多巴胺激动剂治疗后，PRL 仍然很高且性激素水平仍低于正常，应给予性激素替代治疗。由于药物治疗的确切疗效，仅有一少部分 PRL 瘤患者需要经蝶窦手术或放射治疗。手术治疗指征包括：药物治疗时瘤体依然增大、垂体卒中、不能耐受多巴胺激动剂、多巴胺激动剂抵抗等。催乳素瘤的自然发展过程尚不清楚，大多数微腺瘤并不发展成为大腺瘤，但需要长期随访。

（杨　涛）

笔记

第三章 巨人症和肢端肥大症

生长激素(growth hormone,GH)分泌过多,在骨骺闭合之前引起巨人症(gigantism),在骨骺闭合之后导致肢端肥大症(acromegaly)(彩图7-3-1)。同一患者可兼有巨人-肢端肥大症。肢端肥大症也可以是多发性内分泌腺肿瘤(MEN)1型或McCune-Albright综合征的表现之一,或与其他散发性内分泌肿瘤相伴发生。

【病因和发病机制】

生长激素(GH)和(或)胰岛素样生长因子-1(IGF-1)分泌过多的原因主要有垂体性和垂体外性。

1. 垂体性 占98%,以腺瘤为主(占垂体瘤的25%~30%),生长素瘤70%~80%为大腺瘤。

2. 垂体外性 异位GH分泌瘤(如胰岛细胞癌)、GHRH分泌瘤(下丘脑错构瘤、胰岛细胞瘤、支气管类癌等)。

3. 其他疾病 体质性巨人症、性腺功能减退症、肾上腺皮质增生症、McCune-Albright综合征等。

垂体肿瘤发生机制不明,可由于兴奋性G蛋白α亚单位发生点突变所致。大多数GH瘤直径>10mm,约30%肿瘤已伸向鞍外,约30%肿瘤具有侵袭性,如影响骨和硬脑膜,肿瘤还可同时分泌其他激素如PRL、TSH、ACTH等。肿瘤占位亦可导致腺垂体功能减退症。

【临床表现】

（一）巨人症

常始于幼年,生长较同龄儿童明显高大,持续长高直至性腺发育完全,骨骺闭合,身高可达2m或以上。若缺乏促性腺激素,性腺不发育,骨骺不闭合,可持续加速长高,软组织可表现为面部粗糙、手脚增厚增大。若垂体瘤持续发展可导致腺垂体功能减退,精神不振、全身无力、毛发脱落、性欲减退、生殖器萎缩。过多GH可拮抗胰岛素作用,导致糖耐量减低或糖尿病,多数可因心血管疾病而死亡。

（二）肢端肥大症

发生率每年约3/100万,男女相当,多见于31~50岁。临床表现取决于垂体瘤的大小、发展速度、GH分泌情况以及对正常垂体和邻近组织压迫的影响。肢端肥大症既有GH分泌过多,又可有促性腺激素、TSH、ACTH分泌不足,使功能亢进与减退相混杂。

1. 生长激素过度分泌表现 ①骨骼和皮肤:唇肥厚、鼻唇沟隆起、鼻宽舌大,眉弓和颧骨高突,下颌增大前突,齿间隙增宽,咬合困难。声带粗厚,发音低沉,手脚粗大肥厚,皮肤粗厚、皮脂腺和汗腺分泌亢进(油质感和多汗),可有皮肤色素沉着、黑棘皮病和多毛。骨关节病和关节痛,关节活动障碍和僵硬。足跟垫可增厚,肌软弱无力甚至肌痛。②糖代谢:胰岛素抵抗和高胰岛素血症,糖耐量减低(29%~45%)乃至糖尿病(10%~20%),可伴高甘油三酯血症。③骨代谢:肠钙吸收增加致高尿钙和尿结石增加,骨转换增加促进骨质疏松发生。④心血管系统:心肌肥厚、间质纤维化、心脏扩大、左心室功能减退、心力衰竭、冠心病和动脉粥样硬化。⑤生殖系统:如伴有PRL分泌过多,女性表现月经紊乱、溢乳、不育,男性则有性欲减退和阳痿。⑥呼吸系统:可有呼吸道感染、睡眠呼吸暂停综合征、喘鸣和呼吸困难。⑦神经肌肉系统:易怒、多汗、精神紧张、神经肌肉疼痛及腕管综合征等。⑧垂体卒中:垂体GH瘤多为大腺瘤,生长迅速,较多发生出血、梗死或坏死。垂体卒中可自发,也可在垂体放射治疗、颅内压增高、糖尿病等诱因下发作。严重可引起压迫症状,如剧烈头痛、呕吐、视交叉受压引起视野缺损,动眼神经麻痹甚至昏迷。

笔记

2. 肿瘤压迫表现 大的GH瘤压迫正常垂体组织，患者可发生腺垂体功能减退症。垂体瘤还可引起头痛、视物模糊、视野缺损、眼外肌麻痹、复视及下丘脑功能障碍。

【诊断】

肢端肥大症进展缓慢，早期诊断困难。从起病到确诊往往延搁5～10年，诊断主要根据身高、典型面貌、肢端肥大、内脏增大、内分泌代谢紊乱证据和影像学检查异常。24小时GH水平总值较正常值高出10～15倍，GH分泌脉冲数增加2～3倍，基础GH水平增加达16～20倍（正常值<5μg/L）。葡萄糖负荷(100g)后GH不能降低到正常值(0～5μg/L)，可反而升高。IGF-1（正常值<2.5ng/ml）升高可反映24小时GH分泌总体水平，可作为筛选和疾病活动性指标，也可作为治疗是否有效的指标。TRH、LHRH兴奋试验可有GH反常升高；GHRH、生长抑素不能改变GH水平。下丘脑垂体区CT、MRI对诊断有较大帮助；CT、MRI不仅适用于颅脑病变而且亦可探查胸腔、腹腔等部位的病变。为确定本症患者是否还有腺垂体其他功能异常，需要对全垂体功能及其相应靶腺功能进行评估。

【治疗】

治疗目标：一是解决占位性病变所引起的体征和症状，如头痛、视力改变；二是将GH和IGF-1水平转为正常，尽可能保存腺垂体功能。具体指标：血清IGF-1降为正常，葡萄糖负荷后血GH转为正常（<10μg/L甚至<5μg/L）。主要治疗措施包括手术、药物和放射治疗。

（一）手术治疗

应作为首选，经蝶显微外科操作下将肿瘤完全切除。蝶鞍内微腺瘤（<10mm）最适宜手术切除，而大腺瘤（>10mm）尤其向鞍上发展或伸向海绵窦者手术治愈率降低。术后基础血浆GH应<2.5μg/L，葡萄糖负荷后血浆GH应<1μg/L（可作为治愈标准）。微腺瘤切除后痊愈率可达90%，而大腺瘤则少于50%。手术并发症有尿崩症、脑脊液鼻漏、脑膜炎、腺垂体功能减退。

（二）放射治疗

垂体放射治疗是主要治疗措施之一，可应用于手术之前或之后。放疗的缺点是不能使肿瘤迅速缩小改善视力和减少GH分泌，疗效一般需要2～10年才能显示。放疗经5～10年可导致腺垂体功能减退，尤其是已行垂体手术者。伽玛刀适用于垂体小病变，可防止视交叉、视神经和海绵窦结构的损伤，但其疗效尚待证实。

（三）药物治疗

①多巴胺受体激动剂：常用溴隐亭，可降低血GH、IGF-1和PRL，改善临床症状。一般从小剂量(1.25mg)开始，逐渐增加剂量至20～40mg/d，分次口服，但1/3患者无效。由于此药对GH抑制不完全，停药后可复发，故宜在术后、放疗尚未达效前应用以缓解临床症状。副作用有头晕、乏力、恶心、呕吐、便秘、直立性低血压、幻觉等。长效制剂卡麦角林较溴隐亭疗效更佳，不良反应较少，每周给药一次，剂量每周不超过3.5mg的情况下有效率可达67%，但停药后易复发，如无效或复发者须手术或放射治疗。②生长抑素类似物：奥曲肽50～100μg，一日3次，皮下注射，经数周后可迅速改善多汗、头痛、乏力、感觉异常等临床症状。长期奥曲肽治疗可缩小腺瘤，以便经蝶鞍手术。副作用为恶心、腹部不适、腹泻、脂泻和胆石症等。也可合用多巴胺受体激动剂溴隐亭或培高利特或卡麦角林，使GH和IGF-1达正常值。③生长激素受体拮抗剂：培维索孟可减少IGF-1生成而改善症状，尤其是糖耐量减退和糖尿病，但不能使垂体肿瘤缩小，GH分泌反而可增加。皮下注射10～20mg/d，可与奥曲肽合用。应注意监测肝酶活性，副作用有头痛、感冒综合征、注射部位反应。

【预后】

本症患者预后较差，病残和死亡率较高，与并发症如心血管病、糖尿病、肺疾患和恶性病变增多有关，平均寿命减少10年。

笔记

（杨 涛）

第四章　腺垂体功能减退症

腺垂体功能减退症(hypopituitarism)指腺垂体激素分泌减少，可以是单种激素减少，也可为多种垂体激素同时缺乏。腺垂体功能减退可原发于垂体病变，也可继发于下丘脑病变，表现为甲状腺、肾上腺、性腺等靶腺功能减退和(或)鞍区占位性病变。临床症状变化较大，可长期延误诊断，但补充所缺乏的激素治疗后症状可迅速缓解。成年人腺垂体功能减退症又称为西蒙病(Simmond disease)，生育后妇女因产后腺垂体缺血性坏死所致者称为席汉综合征(Sheehan syndrome)，儿童期发生腺垂体功能减退可因生长发育障碍而导致垂体性矮小症。

【病因和发病机制】

由于垂体本身病变引起的称为原发性腺垂体功能减退症，下丘脑以上神经病变或垂体门脉系统障碍引起的则为继发性腺垂体功能减退症(表7-4-1)。

表7-4-1　腺垂体功能减退症病因

一、原发性

1. 先天遗传性　如 Kallmann 综合征，Lawrence-Moon-Biedl 综合征，Prader Willi 综合征等
2. 垂体瘤　包括原发性(鞍内和鞍旁肿瘤)和转移性肿瘤
3. 垂体缺血性坏死　如产后、糖尿病、颞动脉炎和动脉粥样硬化
4. 蝶鞍区手术、放疗和创伤
5. 垂体感染和炎症　如脑炎、脑膜炎、流行性出血热、梅毒或疟疾等
6. 垂体卒中
7. 垂体浸润
8. 其他　如自身免疫性垂体炎、空泡蝶鞍、海绵窦处颈内动脉瘤等

二、继发性

1. 垂体柄破坏　手术、创伤、肿瘤、血管瘤等
2. 下丘脑病变及中枢神经系统疾患　肿瘤、炎症、浸润性病变(如淋巴瘤、白血病)、肉芽肿(如结节病)、糖皮质激素长期治疗和营养不良等

【病理】

根据病因而异。产后大出血、休克引起者，垂体前叶呈大片缺血性坏死，垂体动脉有血栓形成。久病者垂体缩小，大部分为纤维组织，仅留少许较大嗜酸性粒细胞和少量嗜碱性粒细胞。靶腺如性腺、肾上腺皮质、甲状腺等呈不同程度的萎缩。

【临床表现】

临床表现各异，无特异性，往往取决于原发疾病、腺垂体破坏程度、各种垂体激素减退速度以及相应靶腺萎缩程度。据估计，约50%以上腺垂体组织破坏后才有临床症状，约75%以上破坏时症状明显，破坏达95%以上时，临床症状比较严重。促性腺激素、GH 和 PRL 缺乏为最早表现；TSH 缺乏次之；然后可伴有 ACTH 缺乏。席汉综合征患者往往因围生期大出血休克而有全垂体功能减退症，即全部垂体激素均缺乏；垂体及鞍旁肿瘤引起者则除有垂体功能减退外，还伴占位性病变的体征。腺垂体功能减退主要表现为各靶腺(性腺、甲状腺、肾上腺)功能减退。

(一) 性腺(卵巢、睾丸)功能减退

女性有产后大出血、休克、昏迷病史，产后无乳，月经不再来潮，性欲减退，不育，阴道分泌物减少，外阴、子宫和阴道萎缩，阴道炎，性交痛，毛发脱落尤以阴毛、腋毛为甚。成年男子性欲减退、阳痿、睾丸松软缩小、胡须稀少、无男性气质、肌力减弱、皮脂分泌减少、骨质疏松。

笔记

（二）甲状腺功能减退

与原发性甲状腺功能减退症相似（见本篇第十章），但通常无甲状腺肿。

（三）肾上腺功能减退

与原发性慢性肾上腺皮质功能减退症相似（见本篇第十五章），不同的是本病由于缺乏黑素细胞刺激素，故有皮肤色素减退、面色苍白、乳晕色素浅淡，而原发性慢性肾上腺功能减退症则皮肤色素加深。

需要注意的是垂体功能减退性危象（简称垂体危象），在全垂体功能减退症基础上，各种应激如感染、败血症、腹泻、呕吐、失水、饥饿、寒冷、急性心肌梗死、脑血管意外、手术、外伤、麻醉及使用镇静药、安眠药、降糖药等均可诱发垂体危象。临床呈现：①高热型（>40℃）；②低温型（<30℃）；③低血糖型；④低血压、循环衰竭型；⑤水中毒型；⑥混合型。各种类型可伴有相应的症状，突出表现为消化系统、循环系统和神经精神方面的症状，诸如高热、循环衰竭、休克、恶心、呕吐、头痛、神志不清、谵妄、抽搐、昏迷等严重垂危状态。

【实验室检查】

腺垂体功能情况可通过其所支配的靶腺功能状态反映，生长激素缺乏和肾上腺皮质功能减退往往需要兴奋试验以进一步确诊。

（一）性腺功能

女性有血雌二醇水平降低，没有排卵及基础体温改变，阴道涂片未见雌激素作用的周期性改变；男性见血睾酮水平降低或正常低值，精液检查精子数量减少，形态改变，活动度差，精液量少。

（二）肾上腺皮质功能

24 小时尿 17-羟皮质类固醇及游离皮质醇减少，血浆皮质醇浓度降低，但节律正常，葡萄糖耐量试验示血糖低平曲线。

（三）甲状腺功能

血清总 T_4、游离 T_4 均降低，而总 T_3、游离 T_3 可正常或降低。

（四）腺垂体分泌激素

如 FSH、LH、TSH、ACTH、GH、PRL 均减少，但因垂体激素呈脉冲式分泌，故宜相隔 15～20 分钟连续抽取等量抗凝血液 3 次，等量相混后送检测。

同时测定垂体促激素和靶腺激素水平，可以更好地判断靶腺功能减退为原发性或继发性。对于腺垂体内分泌细胞储备功能可采用兴奋试验，如 GnRH、TRH、CRH、GHRH 等下丘脑激素来探测垂体激素的分泌反应。腺垂体联合兴奋试验（TRH、GnRH、胰岛素低血糖）结果若低于正常，有判断意义，但正常低值也属异常。应当指出，有时结果可与正常范围重叠，ACTH 试验对于判别原发性或继发性肾上腺皮质功能减退症有重要意义。胰岛素低血糖激发试验忌用于老年人、冠心病、有惊厥和黏液性水肿的患者。

对于腺垂体-下丘脑病变，CT、MRI 检查较蝶鞍 X 线更为精确，尽可能了解病变部位、大小、性质及其对邻近组织侵犯程度。对于非颅脑病变也可通过胸部 X 线片、胸腹部 CT、MRI 来检查。肝、骨髓和淋巴结等活检可用于判断原发性疾病的原因。

【诊断和鉴别诊断】

本病诊断须根据病史、症状和体检，结合实验室和影像学检查全面分析，排除其他影响因素和疾病后才能明确，并与下列疾病相鉴别。

（一）内分泌腺功能减退症

如 Schmidt 综合征，患者有皮肤色素沉着及黏液性水肿，而腺垂体功能减退症患者往往皮肤色素变淡，黏液性水肿罕见。

（二）神经性厌食

多见于年轻女性，有精神症状和恶病质，厌食消瘦、精神抑郁、性功能减退，闭经或月经稀

笔记

少，但无阴毛、腋毛脱落，可伴有神经性贪食交替出现。内分泌检查除性腺功能减退外，其余垂体功能均正常。

（三）失母爱综合征

患者因得不到家庭尤其是母亲的关怀而表现为生长障碍、营养不良、情绪紊乱。与心理社会因素有关，改变环境、得到关怀和改善营养后可显著恢复生长。

【治疗】

（一）病因治疗

腺垂体功能减退症可由多种原因引起，应针对病因治疗。肿瘤患者可选择手术、放疗和化疗；对于鞍区占位性病变，首先必须解除压迫及破坏作用，减轻和缓解颅内高压症状。对于出血、休克而引起缺血性垂体坏死，关键在于预防，加强产妇围生期监护，及时纠正产科病理状态。患者宜进高热量、高蛋白、高维生素膳食，注意维持水、电解质平衡，不宜过多饮水，尽量避免感染、过度劳累和应激刺激。

（二）激素替代治疗

腺垂体功能减退症采用相应靶腺激素替代治疗能取得满意效果，可改善精神和体力活动，改善全身代谢及性功能，防治骨质疏松，但需要长期、甚至终身维持治疗，治疗需因人而异。应激情况下需适当增加糖皮质激素剂量。所有替代治疗宜经口服给药，下述药物剂量为生理剂量供参考：左甲状腺素 50～150μg/d，甲状腺干片 40～120mg/d，氢化可的松 20～30mg/d，泼尼松 5～7.5mg/d。炔雌醇 5～20μg/d，妊马雌酮（结合型雌激素）0.625～1.25mg/d（月经周期第 1～25 天），甲羟孕酮（安宫黄体酮）5～10mg/d（月经周期第 12～25 天）以形成人工周期性月经。丙酸睾酮每周 50mg，肌注，对男子性腺功能减退症有效，十一酸睾酮 40mg，每日 3 次口服，但应防治前列腺癌的发生。

治疗过程中应先补充糖皮质激素，再补充甲状腺激素，以防肾上腺危象的发生。对于老年人、冠心病、骨密度低的患者，甲状腺激素宜从小剂量开始，并缓慢递增剂量。一般不必补充盐皮质激素。除儿童垂体性侏儒症外，一般不必应用人 GH。GH 可使骨骼肌肉生长，减少体内脂肪量，但应防止肿瘤生长。

有生育需要者，女性可先用雌激素促进子宫生长，再周期性应用雌激素和黄体酮 3～4 个月诱导月经，然后可用 HMG 75～150IU/d，持续两周，刺激卵泡生长，并肌注 HCG 2000IU 诱导排卵；男性可用 HCG 2000IU 肌注，一周 3 次，持续 4 个月，然后肌注 HMG 75IU，一周 3 次，以期精子形成。

（三）垂体危象处理

首先给予静脉推注 50% 葡萄糖液 40～60ml 抢救低血糖，继而补充 5% 葡萄糖盐水，每 500～1000ml 中加入氢化可的松 50～100mg 静脉滴注，以解除急性肾上腺功能减退危象。有循环衰竭者按休克原则治疗，有感染败血症者应积极抗感染治疗，有水中毒者主要应加强利尿，可给予泼尼松或氢化可的松。低温与甲状腺功能减退有关，可给予小剂量甲状腺激素，并用保暖毯逐渐加温。禁用或慎用麻醉剂、镇静药、催眠药或降糖药等。

【预后】

腺垂体功能减退症为慢性终身性疾病，预后视病因而不同。垂体瘤引起者预后较差，患者可发生严重视力障碍及颅内压增高现象。产后大出血患者预后较好，如及时适当的激素替代治疗，患者生活和工作能力可望接近正常，但如不及时诊断和治疗，往往丧失劳动力，并可因多种原因诱发危象。

（杨　涛）

笔记



第五章 生长激素缺乏性侏儒症

生长激素缺乏性侏儒症(growth hormone deficiency dwarfism, GHD)又称垂体性侏儒症(pituitary dwarfism),患者在出生后或儿童期起病,因下丘脑-垂体-胰岛素样生长因子(IGF-1)生长轴功能障碍而导致生长缓慢,身材矮小,但比例匀称。按病因可为特发性、继发性 GHD 及生长激素不敏感综合征;按病变部位可分为垂体性和下丘脑性 GHD;可为单一性 GH 缺乏,也可伴有腺垂体其他激素缺乏。本病多见于男性,男女比例为 3 ~4∶1。

【病因和发病机制】

(一) 特发性生长激素缺乏性侏儒症

病因不明,可能由于下丘脑-垂体及其 IGF 轴功能的异常,导致生长激素(GH)分泌不足所引起。1/3 的患者为单纯缺 GH,2/3 的患者同时伴垂体其他激素缺乏。约 3/4 的患者在接受生长激素释放激素(GHRH)治疗后,GH 水平升高,生长加速,从而明确了大部分患者的病因在下丘脑。分子生物学研究已明确这些患者存在决定下丘脑-垂体发育的转录因子基因突变,或 GHRH 受体基因的突变。转录因子突变多表现为复合性垂体激素缺乏,如 GH、PRL、TSH、促性腺激素。

(二) 继发性生长激素缺乏性侏儒症

本病可继发于下丘脑-垂体肿瘤,最常见者为颅咽管瘤、神经纤维瘤;颅内感染(脑炎、脑膜炎)及肉芽肿病变;创伤、放射损伤等均可影响下丘脑-腺垂体功能,引起继发性生长激素缺乏性侏儒症。

(三) 生长激素不敏感综合征

本综合征是由于靶细胞对 GH 不敏感而引起的一种矮小症。本病多呈常染色体隐性遗传。其病因复杂多样,多数为 GH 受体基因突变(Laron 综合征),少数因 GHR 后信号转导障碍、IGF-1 基因突变或 IGF-1 受体异常引起。

【临床表现】

(一) 躯体生长迟缓

本病患者出生时身长、体重往往正常,数月后躯体生长迟缓,但常不被发觉,多在 2 ~3 岁后与同龄儿童的差别愈见显著,但生长并不完全停止,只是生长速度极为缓慢,即 3 岁以下低于每年 7cm、3 岁至青春期每年不超过 4 ~5cm。体态一般尚匀称,成年后多仍保持童年体形和外貌,皮肤较细腻,有皱纹,皮下脂肪有时可略丰满,营养状态一般良好。成年身高一般不超过 130cm(图 7-5-1)。



图 7-5-1 生长激素缺乏性侏儒症(患者与同龄正常人对比)

(二) 性器官不发育或第二性征缺乏

患者至青春期,性器官不发育,第二性征缺如。男性生殖器小,与幼儿相似,睾丸细小,多伴隐睾症,无胡须;女性表现为原发性闭经,乳房不发育。单一性 GH 缺乏者可出现性器官发育与第二性征,但往往明显延迟。

(三) 智力与年龄相称

智力发育一般正常,学习成绩与同年龄者无差

笔记

别，但年长后常因身材矮小而抑郁寡欢，不合群，有自卑感。

（四）骨骼发育不全

X线摄片可见长骨均短小，骨龄幼稚，骨化中心发育迟缓，骨骺久不融合。

（五）Laron侏儒症

患者有严重GH缺乏的临床表现，如身材矮小，肥胖，头相对较大，鞍鼻，前额凸出，外生殖器和睾丸细小，性发育延迟。但血浆GH水平正常或升高，IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3（IGFBP3）和生长激素结合蛋白（GHPB）降低。本病患者对外源性GH治疗无反应，目前唯一有效的治疗措施是使用重组人IGF-1替代治疗。

（六）颅内占位效应

继发性生长激素缺乏性侏儒症由鞍区肿瘤所致者可有局部受压及颅内压增高的表现，如头痛、视力减退与视野缺损等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）生长激素缺乏性侏儒症的主要诊断依据

①身材矮小，身高年均增长<4cm，为同年龄同性别正常人均值-2SD（标准差）以下，以及性发育缺失等临床特征。②骨龄检查较实际年龄落后2年以上。③GH激发试验：测定随机血标本GH浓度对诊断无价值，临床上将GH激发试验中GH峰值变化作为诊断GHD的一种重要依据，包括运动、胰岛素低血糖、左旋多巴、精氨酸、可乐定等激发手段。本病患者经兴奋后GH峰值常低于5μg/L，而正常人则可超过10μg/L。④自主性血清GH分泌测定：每隔20分钟采血，连续12～24小时，计算平均GH分泌量、脉冲数及幅度。⑤GH刺激肝脏分泌IGF-1：GH的促进生长作用大部分是由循环中的IGF-1介导，因此测定IGF-1水平可反映GH的分泌状态。⑥IGFBP3测定：已发现6种IGFBP，分别称为IGFBP 1～6，其中IGFBP3占92%，可反映GH的分泌状态。

生长激素缺乏性侏儒症确诊后，尚需进一步寻找致病原因。应作视野检查、蝶鞍CT或MRI等除外肿瘤。特发性者临床上无明显原因。

（二）鉴别诊断

1. 全身性疾病所致的侏儒症　儿童期心脏、肝、肾、胃肠等脏器的慢性疾病和各种慢性感染如结核、血吸虫病、钩虫病等，均可导致生长发育障碍。可根据其原发病的临床表现加以鉴别。

2. 青春期延迟　生长发育较同龄儿童延迟，十六、七岁尚未开始发育，因而身材矮小，但智力正常，无内分泌系统或全身性慢性疾病的证据，血浆中GH、IGF-1正常。一旦开始发育，骨骼生长迅速，性成熟良好，最终身高可达正常人标准。

3. 呆小病　甲状腺功能减退症发生于胎儿或新生儿，可引起明显生长发育障碍，称为呆小病。患者除身材矮小外，常伴有甲状腺功能减退症的其他表现，智力常迟钝低下，配合甲状腺功能检查鉴别不难。

4. 先天性卵巢发育不全综合征（Turner综合征）　此综合征是由于缺失一个X性染色体而引起的先天性性分化异常疾病，患者表型为女性，体格矮小，性器官发育不全，常有原发性闭经，伴有颈蹼、肘外翻等先天性畸形。血清GH水平不低。典型病例染色体核型为45，XO。

【治疗】

（一）人生长激素

重组人GH（rhGH）临床治疗生长激素缺乏性侏儒症效果显著。治疗剂量一般为每周0.5～0.7U/kg，分6～7次于睡前30～60分钟皮下注射效果较好。初用时，身高增长速度可达每年10cm，以后疗效渐减。注射rhGH的局部及全身不良反应极少，有报告可引起血清T_4降低、TSH降低。如伴有甲状腺功能减退，或rhGH治疗中出现甲状腺功能减退，影响GH促生长作用时，需先给予甲状腺激素替代治疗。

笔记

（二）生长激素释放素(GHRH1-44)

24μg/kg 体重，每晚睡前皮下注射，连续 6 个月，可使生长速度明显增加，疗效与 rhGH 相似，适用于下丘脑性 GH 缺乏症。

（三）胰岛素样生长因子-1

近年已用于治疗 GH 不敏感综合征。早期诊断、早期治疗者效果较好，每日皮下注射 2 次，每次 40 ~ 80μg，生长速度每年可增加 4cm 以上。不良反应有低血糖等。

（四）同化激素

睾酮有促进蛋白质合成作用，对 GH 缺乏性侏儒症虽能于使用初期身高增加，但因同时有促进骨骺提早融合作用而致生长停止，患者最终身材仍然明显矮小，疗效很不理想。人工合成的同化激素有较强的促进蛋白质合成作用而雄激素作用较弱，故可促进生长，并可减轻骨骺融合等不良反应。临床上常用苯丙酸诺龙，一般可在 12 岁后小剂量间歇应用，每周 1 次，每次 10 ~ 12.5mg，肌内注射，疗程以 1 年为宜。有时第 1 年内可长高 10cm 左右，但以后生长减慢，最终身材仍矮小。

（五）人绒毛膜促性腺激素

能促使黄体的形成与分泌，或促进睾丸间质细胞分泌睾酮，只适用于年龄已达青春发育期、经上述治疗身高不再增长者，每次 500 ~ 1000U，肌内注射，每周 2 ~ 3 次，每 2 ~ 3 个月为一疗程，间歇 2 ~ 3 个月，可反复应用 1 ~ 2 年。过早应用可引起骨骺融合，影响生长，男孩可引起乳腺发育。

继发性生长激素缺乏性侏儒症应针对原发病进行治疗。

（李启富）

笔记



第六章　尿　崩　症

尿崩症(diabetes insipidus,DI)是指精氨酸加压素(arginine vasopressin,AVP)又称抗利尿激素(antidiuretic hormone,ADH)严重缺乏或部分缺乏(称中枢性尿崩症),或肾脏对 AVP 不敏感(肾性尿崩症),致肾小管重吸收水的功能障碍,从而引起多尿、烦渴、多饮与低比重尿和低渗尿为特征的一组综合征。尿崩症可发生于任何年龄,但以青少年为多见。男性多于女性,男女比例为 2∶1。本文着重介绍中枢性尿崩症。

【病因和发病机制】

中枢性尿崩症是由于多种原因影响了 AVP 的合成、转运、储存及释放所致,可分为继发性和特发性。

(一) 继发性尿崩症

约 50% 的患者为下丘脑神经垂体及附近部位的肿瘤引起,如颅咽管瘤、松果体瘤、第三脑室肿瘤、转移性肿瘤、白斑病等。10% 由头部创伤(严重脑外伤、垂体下丘脑部位的手术)所致。此外,少数中枢性尿崩症由脑部感染性疾病(脑膜炎、结核、梅毒)、Langerhans 组织细胞增生症或其他肉芽肿病变、血管病变等引起。

垂体柄断离(如头部外伤)可引起三相性(Triphasic)尿崩症,即急性期(4～5 天)尿量明显增加,尿渗透压下降;第二阶段(4～5 天)尿量迅速减少,尿渗透压上升及血钠降低(与后叶垂体轴索溶解释放过多 ADH 有关);第三阶段为永久性尿崩症。

少数中枢性尿崩症有家族史,呈常染色体显性遗传,由 AVP-神经垂体素运载蛋白(AVP-NPⅡ)基因突变所致。此外,还有常染色体隐性遗传性、X 连锁隐性遗传性尿崩症。Wolfram 综合征(diabetes insipidus,diabetes mellitus,optic atrophy,and neural deafness,DIDMOAD)由 *WFS1* 基因突变引起,可表现为尿崩症、糖尿病、视神经萎缩、耳聋,为常染色体隐性遗传,但极为罕见。

(二) 特发性尿崩症

约占 30%,临床找不到任何病因,部分患者尸解时发现下丘脑视上核与室旁核神经细胞明显减少或几乎消失,这种退行性病变的原因未明。近年有报告患者血中存在下丘脑室旁核神经核团抗体,即针对 AVP 合成细胞的自身抗体,并常伴有肾上腺、性腺、胃壁细胞的自身抗体。

【临床表现】

根据 AVP 缺乏的程度,可分为完全性尿崩症和部分性尿崩症。尿崩症的主要临床表现为多尿、烦渴与多饮,起病常较急,一般起病日期明确。24 小时尿量可多达 5～10L,一般不超过 18L。尿比重常在 1.005 以下,尿渗透压常为 50～200mOsm/kg H_2O,尿色淡如清水。部分患者症状较轻,24 小时尿量仅为 2.5～5L,如限制饮水,尿比重可超过 1.010,尿渗透压可超过血浆渗透压,可达 290～600mOsm/kg H_2O,称为部分性尿崩症。

由于低渗性多尿,血浆渗透压常轻度升高,从而兴奋下丘脑口渴中枢,患者因烦渴而大量饮水,喜冷饮。如有足够的水分供应,患者一般健康可不受影响。但当病变累及口渴中枢时,口渴感丧失,或由于手术、麻醉、颅脑外伤等原因,患者处于意识不清状态,如不及时补充大量水分,可出现严重失水,血浆渗透压与血清钠浓度明显升高,出现高钠血症,表现为极度软弱、发热、精神症状、谵妄甚至死亡,多见于继发性尿崩症。当尿崩症合并腺垂体功能不全时,尿崩症症状反而会减轻,糖皮质激素替代治疗后症状再现或加重。长期多尿可导致膀胱容量增大,因此排尿次数相应有所减少。

继发性尿崩症除上述表现外,尚有原发病的症状与体征。

笔记

【诊断与鉴别诊断】

（一）典型尿崩症的诊断依据

对任何一个持续多尿、烦渴、多饮、低比重尿者均应考虑尿崩症的可能性，利用血浆、尿渗透压测定可以诊断尿崩症。其依据是：①尿量多，一般4～10L/d；②低渗尿，尿渗透压<血浆渗透压，一般低于200mOsm/kg H_2O，尿比重多在1.005以下；③禁水试验不能使尿渗透压和尿比重增加，而注射加压素后尿量减少、尿比重增加、尿渗透压较注射前增加9%以上；④加压素（AVP）或去氨加压素（DDAVP）治疗有明显效果。

（二）诊断方法

1. 禁水-加压素试验 比较禁水前后与使用血管加压素前后的尿渗透压变化。禁水一定时间，当尿浓缩至最大渗透压而不能再上升时，注射加压素。正常人注射外源性AVP后，尿渗透压不再升高，而尿崩症患者体内AVP缺乏，注射外源性AVP后，尿渗透压进一步升高。

方法：禁水时间视患者多尿程度而定，一般从夜间开始（重症患者也可白天进行），禁水6～16小时不等，禁水期间每2小时排尿一次，测尿量、尿比重或渗透压，当尿渗透压达到高峰平顶，即连续两次尿渗透压差<30mOsm/kg H_2O，抽血测血浆渗透压，然后立即皮下注射加压素5U，注射后1小时和2小时测尿渗透压。

结果判断：正常人禁水后尿量明显减少，尿比重超过1.020，尿渗透压超过800mOsm/kg H_2O，不出现明显失水。尿崩症患者禁水后尿量仍多，尿比重一般不超过1.010，尿渗透压常不超过血浆渗透压。注射加压素后，正常人尿渗透压一般不升高，仅少数人稍升高，但不超过5%。精神性多饮、多尿者接近或与正常相似。尿崩症患者注射加压素后，尿渗透压进一步升高，较注射前至少增加9%以上。AVP缺乏程度越重，增加的百分比越多，完全性尿崩症者，注射加压素后尿渗透压增加50%以上；部分性尿崩症者，尿渗透压常可超过血浆渗透压，注射加压素后尿渗透压增加在9%～50%之间。肾性尿崩症在禁水后尿液不能浓缩，注射加压素后仍无反应。本法简单、可靠，但也须在严密观察下进行，以免在禁水过程中出现严重脱水。如患者禁水过程中发生严重脱水，体重下降超过3%或血压明显下降，应立即停止试验，让患者饮水。

2. 血浆精氨酸加压素测定 正常人血浆AVP（随意饮水）为2.3～7.4pmol/L，禁水后可明显升高。但本病患者则不能达正常水平，禁水后也不增加或增加不多。

3. 中枢性尿崩症的病因诊断 尿崩症诊断确定之后，必须尽可能明确病因。应进行视野检查、蝶鞍CT或MRI等检查以明确有无垂体或附近的病变。

（三）鉴别诊断

1. 原发性烦渴 常与精神因素有关，部分与药物、下丘脑病变有关。主要由于精神因素引起烦渴、多饮，因而导致多尿与低比重尿，与尿崩症极相似，但AVP并不缺乏。这些症状可随情绪而波动，并伴有其他神经症的症状。上述诊断性试验均在正常范围内。

2. 肾性尿崩症 是一种家族性X连锁隐性遗传性疾病，90%的患者为X染色体AVP_2受体（V_2R）基因突变，致使肾小管对AVP不敏感。临床表现与尿崩症极相似。往往出生后即出现症状，多为男性，女性常表现为轻症，并有生长发育迟缓。注射加压素后尿量不减少，尿比重不增加，血浆AVP浓度正常或升高，易与中枢性尿崩症鉴别。

3. 妊娠性尿崩症 胎盘产生的N末端氨基肽酶可使AVP代谢加速，导致AVP缺乏，其症状在妊娠期出现，常于分娩后数周缓解。

4. 其他 慢性肾脏疾病，尤其是肾小管疾病，低钾血症，高钙血症等均可影响肾浓缩功能而引起多尿、口渴等症状，但有相应原发疾病的临床特征，且多尿的程度也较轻。

【治疗】

（一）激素替代疗法

笔记

1. 去氨加压素（1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素，desmopressin，DDAVP） 为人工合成的加

压素类似物。其抗利尿作用强，而无加压作用，不良反应少，为目前治疗尿崩症的首选药物。去氨加压素制剂的用法：①口服醋酸去氨加压素片剂，每次0.1～0.4mg，每日2～3次，部分患者可睡前服药一次，以控制夜间排尿和饮水次数，得到足够的睡眠和休息；②鼻腔喷雾吸入，每日2次，每次10～20μg（儿童患者每次5μg，每日一次）；③肌内注射制剂每毫升含4μg，每日1～2次，每次1～4μg（儿童患者每次0.2～1μg）。由于剂量的个体差异大，用药必须个体化，严防水中毒的发生。

2. 鞣酸加压素注射液 5U/ml，首次0.1～0.2ml肌内注射，以后观察逐日尿量，以了解药物奏效程度及作用持续时间，从而调整剂量及间隔时间。一般注射0.2～0.5ml，效果可维持3～4天，具体剂量因人而异，用时应摇匀。长期应用2年左右因产生抗体而减效。慎防用量过大引起水中毒。

3. 垂体后叶素水剂 作用仅能维持3～6小时，每日须多次注射，长期应用不便。主要用于脑损伤或手术时出现的尿崩症，每次5～10U，皮下注射。

（二）其他抗利尿药物

1. 氢氯噻嗪 每次25mg，每日2～3次，可使尿量减少一半。其作用机制可能是由于尿中排钠增加，体内缺钠，肾近曲小管重吸收增加，到达远曲小管的原尿减少，因而尿量减少，对肾性尿崩症也有效。长期服用氢氯噻嗪可能引起低钾、高尿酸血症等，应适当补充钾盐。

2. 氯磺丙脲 刺激AVP释放并增强AVP对肾小管的作用。服药后可使尿量减少，尿渗透压增高，每日剂量不超过0.2g，早晨一次口服。本药可引起严重低血糖，也可引起水中毒，应加以注意。

3. 卡马西平 能刺激AVP分泌，使尿量减少，每次0.2g，每日2～3次。其作用不及氯磺丙脲。

（三）病因治疗

继发性尿崩症尽量治疗其原发病。

【预后】

预后取决于基本病因，轻度脑损伤或感染引起的尿崩症可完全恢复，颅内肿瘤或全身性疾病所致者，预后不良。特发性尿崩症常属永久性，在充分的饮水供应和适当的抗利尿治疗下，通常可以基本维持正常的生活，对寿命影响不大。

（李启富）

笔记



第七章　抗利尿激素分泌失调综合征

抗利尿激素分泌失调综合征（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH）是指内源性抗利尿激素（ADH，即精氨酸加压素 AVP）分泌异常增多或活性作用超常，导致水潴留、尿排钠增多以及稀释性低钠血症等临床表现的一组综合征。

【病因和病理生理】

SIADH 常见病因为恶性肿瘤、呼吸系统及神经系统疾病、炎症、药物、外科手术。部分病因不明者称之为特发性 SIADH，多见于老年患者。

（一）恶性肿瘤

某些肿瘤组织合成并自主性释放 AVP。最多见者为肺小细胞癌（或燕麦细胞癌），约 80% 的 SIADH 患者由此引起。约半数以上燕麦细胞癌患者的血浆 AVP 增高，水排泄有障碍，但不一定都有低钠血症，是否出现 SIADH 取决于水负荷的程度。其他肿瘤如胰腺癌、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、十二指肠癌、霍奇金淋巴瘤、胸腺瘤等也可引起 SIADH。

（二）肺部感染

如肺结核、肺炎、阻塞性肺部疾病等有时也可引起 SIADH，可能由于肺组织合成与释放 AVP 所致。另外，机械通气可引起不适当的 AVP 分泌，其机制可能与静脉回流减少有关。

（三）中枢神经病变

包括脑外伤、炎症、出血、肿瘤、多发性神经根炎、蛛网膜下腔出血等，可影响下丘脑-神经垂体功能，促使 AVP 释放而不受渗透压等正常调节机制的控制，从而引起 SIADH。

（四）药物

如氯磺丙脲、长春新碱、环磷酰胺、卡马西平、氯贝丁酯、三环类抗抑郁药、秋水仙碱等可刺激 AVP 释放或加强 AVP 对肾小管的作用，从而产生 SIADH。

由于 AVP 释放过多，且不受正常调节机制所控制，肾远曲小管与集合管对水的重吸收增加，尿液不能稀释，游离水不能排出体外，如摄入水量过多，水分在体内潴留，细胞外液容量扩张，血液稀释，血清钠浓度与渗透压下降。同时，细胞内液也处于低渗状态，细胞肿胀，当影响脑细胞功能时，可出现神经系统症状。本综合征一般不出现水肿，因为当细胞外液容量扩张到一定程度，可抑制近曲小管对钠的重吸收，使尿钠排出增加，水分不致在体内潴留过多。加之容量扩张导致心钠肽释放增加，使尿钠排出进一步增加，因此，钠代谢处于负平衡状态，加重低钠血症与低渗血症。同时，容量扩张，肾小球滤过率增加，以及醛固酮分泌受到抑制，也增加尿钠的排出。由于 AVP 的持续分泌，虽然细胞外液已处于低渗状态，但肾仍不能达到最大尿液稀释水平。

【临床表现和实验室检查】

临床症状的轻重与 ADH 分泌量有关，同时取决于水负荷的程度。多数患者在限制水分时，可不表现典型症状。但如予以水负荷，则可出现水潴留及低钠血症表现。患者血清钠一般低于 130mmol/L，尿钠排出相对增高，一般超过 30mmol/L。当血清钠浓度低于 120mmol/L 时，可出现食欲减退、恶心、呕吐、软弱无力、嗜睡，甚而精神错乱；当血清钠低于 110mmol/L 时，出现肌力减退，腱反射减弱或消失、惊厥、昏迷，如不及时处理，可导致死亡。当体内钠缺失过多时，尿钠浓度也可降低。血浆渗透压常低于 275mOsm/kg H_2O，而尿渗透压常高于血浆渗透压。血清尿素氮、肌酐、尿酸等浓度常降低。血浆 AVP 相对于血浆渗透压呈不适当的高水平。本症一般无水肿。

笔记

【诊断与鉴别诊断】

（一）抗利尿激素分泌失调综合征的主要诊断依据

①血钠降低（常低于130mmol/L）；②尿钠增高（常超过30mmol/L）；③血浆渗透压降低（常低于275mOsm/kg H_2O）；④尿渗透压>100mOsm/kg H_2O，可高于血浆渗透压；⑤无低血容量临床表现（血BUN、Cr、尿酸下降）；⑥除外甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减低、利尿剂使用等原因。

（二）鉴别诊断

低钠血症与低渗血症的病因多种多样，主要鉴别如下。

1. 肾失钠所致低钠血症 特别是肾上腺皮质功能减退症、失盐性肾病、醛固酮减少症、Fanconi综合征、利尿药治疗等均可导致肾小管重吸收钠减少，尿钠排泄增多而致低钠血症。常有原发疾病及失水表现，血尿素氮常升高。而SIADH患者血容量常正常或增高，血尿素氮常降低。

2. 胃肠消化液丧失 如腹泻、呕吐，及胃肠、胆道、胰腺造瘘或胃肠减压等都可失去大量消化液而致低钠血症，常有原发疾病史及失水表现。

3. 甲状腺功能减退症 有时也可出现低钠血症，可能由于AVP释放过多或由于肾不能排出稀释尿所致。但甲状腺功能减退症严重者伴有黏液性水肿等表现，结合甲状腺功能检查不难诊断。

4. 顽固性心力衰竭、晚期肝硬化伴腹水或肾病综合征等 可出现稀释性低钠血症，但这些患者各有相应原发病的特征，且常伴血容量增高，明显水肿、腹水。

5. 精神性烦渴 由于饮水过多，也可引起低钠血症与血浆渗透压降低，但尿渗透压和尿比重明显降低，易与SIADH鉴别。

6. 脑性盐耗综合征（cerebral salt wasting syndrome，CSWS） 本症是在颅内疾病的过程中肾不能保存钠而导致进行性尿钠自尿中大量流失，并带走过多的水分，从而导致低钠血症和细胞外液容量的下降。CSWS的主要临床表现为低钠血症、尿钠增高和低血容量；而SIADH是正常血容量或血容量轻度增加，这是与CSWS的主要区别。此外，CSWS对钠和血容量的补充有效，而限水治疗无效，反而使病情恶化。

（三）抗利尿激素分泌失调综合征的病因诊断

首先考虑恶性肿瘤的可能性，特别是肺燕麦细胞癌，有时可先出现SIADH，以后再出现肺癌的X线发现。其次应除外中枢神经系统疾病、肺部感染、药物等因素。

【治疗】

（一）病因治疗

纠正基础疾病。药物引起者需立即停药。

（二）对症治疗

限制水摄入对控制症状十分重要，轻、中度SIADH患者每天摄入量限制在不显性丢失和尿液排出量的总和之下（0.8～1.0L），症状即可好转，体重下降，血清钠与渗透压随之增加，尿钠排出随之减少。严重患者伴有神志错乱、惊厥或昏迷时，可静脉输注3%氯化钠溶液，滴速为每小时1～2ml/kg，使血清钠逐步上升，症状改善。频繁监测血钠（每2～4小时1次），控制血钠24小时内升高不超过10～12mmol/L。当恢复至120mmol/L左右，患者病情改善，即停止高渗盐水滴注，继续采用其他治疗措施。如血钠升高过速，可引起中枢性脑桥脱髓鞘病变（可表现为发音困难、缄默症、吞咽困难、倦怠、情感变化、瘫痪、癫痫样发作、昏迷和死亡）。有水中毒者，可同时注射呋塞米20～40mg，排出水分，以免心脏负荷过重，但必须注意纠正因呋塞米引起的低钾或其他电解质的丧失。

（三）抗利尿激素受体拮抗剂

托伐普坦片可选择性拮抗位于肾脏集合管细胞的基底侧膜Ⅱ型AVP受体（V_2R），调节集合

笔记



管对水的通透性，提高对水的清除，促使血钠浓度提高。每日 1 次，起始剂量 15mg，服药 24 小时后可酌情增加剂量。服药期间，不必限制患者饮水，同时应注意监测血电解质变化，避免血钠过快上升。常见不良反应为口干、渴感、晕眩、恶心、低血压等。

【预后】

SIADH 的预后取决于基础疾病。由药物、肺部感染、中枢神经系统可逆性疾病所致者，常为一过性，预后良好。由恶性肿瘤如肺癌、胰腺癌等所致者，预后较差。

（李启富）

笔记



第八章　甲 状 腺 肿

甲状腺肿(goiter)是指良性甲状腺上皮细胞增生形成的甲状腺肿大。单纯性甲状腺肿(simple goiter)也称为非毒性甲状腺肿(nontoxic goiter),是指非炎症和非肿瘤原因,不伴有临床甲状腺功能异常的甲状腺肿。单纯性甲状腺肿患者约占人群的5%,女性发病率是男性的3～5倍。如果一个地区儿童中单纯性甲状腺肿的患病率超过10%,称之为地方性甲状腺肿(endemic goiter)。

【病因和发病机制】

（一）地方性甲状腺肿

地方性甲状腺肿的最常见原因是碘缺乏病(iodine deficiency disorders,IDD)。多见于山区和远离海洋的地区。碘是甲状腺合成甲状腺激素的重要原料之一,碘缺乏时合成甲状腺激素不足,反馈引起垂体分泌过量的TSH,刺激甲状腺增生肥大。甲状腺在长期TSH刺激下出现增生或萎缩的区域、出血、纤维化和钙化,也可出现自主性功能增高和毒性结节性甲状腺肿。

WHO推荐的成年人每日碘摄入量为150μg。尿碘是监测碘营养水平的公认指标,尿碘中位数(MUI)100～200μg/L是最适当的碘营养状态(表7-8-1)。一般用学龄儿童的尿碘值反映地区的碘营养状态:MUI<100μg/L定义为碘缺乏。甲状腺肿的患病率和甲状腺体积随着碘缺乏程度的加重而增加,补充碘剂后,甲状腺肿的患病率显著下降。轻度碘缺乏地区的人群在机体碘需要增加的情况下可出现甲状腺肿,如妊娠期、哺乳期、青春期等。碘与甲状腺肿的患病率呈现一条U字形曲线,即碘缺乏时,甲状腺肿的患病率增加,称之为"低碘性甲状腺肿";随着摄碘量的增加,甲状腺肿的患病率逐渐下降,达到5%以下(即U字形曲线的底端);如果碘摄入量再继续增加,甲状腺肿的患病率则回升,部分学者称这类甲状腺肿为"高碘性甲状腺肿"。

表7-8-1　碘营养状态的流行病学评估标准

MUI(μg/L)	碘摄入量	碘营养状态
<20	不足	重度碘缺乏
20～49	不足	中度碘缺乏
50～99	不足	轻度碘缺乏
100～199	足量	适宜
200～299	超足量	易感个体有发生IIH危险
≥300	过量	发生IIH和AITD的危险

注:IIH:碘致甲状腺功能亢进症;AITD:自身免疫甲状腺病;MUI:尿碘中位数

（二）散发性甲状腺肿

散发性甲状腺肿原因复杂。外源性因素包括食物中的碘化物、致甲状腺肿物质和药物等。内源性因素包括儿童先天性甲状腺激素合成障碍,如甲状腺内的碘转运障碍、过氧化物酶活性缺乏、碘化酪氨酸偶联障碍、异常甲状腺球蛋白形成、甲状腺球蛋白水解障碍、脱碘酶缺乏等。上述障碍导致甲状腺激素合成减少,TSH分泌反馈性增加,导致甲状腺肿。严重者可以出现甲状腺功能减退症。

【病理】

甲状腺呈弥漫性或结节性肿大,重量60～1000g不等,切面可见结节、纤维化、出血和钙化。

笔记

病变初期，整个腺体滤泡增生，血管丰富；随着病变进展，滤泡的面积发生变化，一部分滤泡退化，另外一部分滤泡增大并且富含胶质，这些滤泡之间被纤维组织间隔。

【临床表现】

临床上一般无明显症状。

甲状腺常呈现轻、中度肿大，表面平滑，质地较软。重度肿大的甲状腺可引起压迫症状，出现咳嗽、气促、吞咽困难或声音嘶哑等。胸骨后甲状腺肿可使头部、颈部和上肢静脉回流受阻。

【诊断和鉴别诊断】

血清 TT_4、TT_3正常，TT_4/TT_3的比值常增高。血清甲状腺球蛋白（Tg）水平增高，增高的程度与甲状腺肿的体积呈正相关。血清 TSH 水平一般正常。早期的自身免疫甲状腺炎主要表现为甲状腺肿，长时期可以没有甲状腺功能的改变或表现为亚临床甲状腺功能减低或（和）血清甲状腺自身抗体阳性。

甲状腺肿可以分为三度：外观没有肿大，但是触诊能及者为Ⅰ度；既能看到，又能触及，但是肿大没有超过胸锁乳突肌外缘者为Ⅱ度；肿大超过胸锁乳突肌外缘者为Ⅲ度。B 超是确定甲状腺肿的主要检查方法。

【防治】

除有压迫症状者可手术治疗外，甲状腺肿本身一般不需治疗，主要是改善碘营养状态。食盐加碘是目前国际上公认的预防碘缺乏病的有效措施。1996 年起，我国立法推行普遍食盐碘化（universal salt iodization，USI）防治碘缺乏病，至今历时 17 年，碘缺乏病得到了有效的控制。2011 年我国修改国家食盐加碘标准，将碘浓度从原来不低于 40mg/kg 修改为 20～30mg/kg。各地可以根据本地区的自然碘资源基础制定本地的食盐加碘浓度。

防治碘缺乏病要注意碘过量的倾向。2001 年，世界卫生组织（WHO）等国际防治碘缺乏病权威组织提出了评价碘营养状态的标准（表 7-8-1）。这个标准首次提出了“碘超足量”（MUI>200～300μg/L）和“碘过量”（MUI>300μg/L）的概念，他们认为碘超足量和碘过量可以导致对健康的不良影响，包括碘致甲状腺功能亢进症（IIH）、自身免疫甲状腺病（AITD）。特别是在碘缺乏地区中具有自身免疫甲状腺病遗传背景的人群是发生 IIH 和 AITD 的易感人群。国内学者的前瞻性流行病学研究结果显示，碘超足量和碘过量可以导致自身免疫甲状腺炎的发病率 4.4 倍和 5.5 倍升高，亚临床甲状腺功能减退症 11.3 倍和 12.6 倍升高。MUI 100～200μg/L 是碘摄入量的适宜和安全范围。

防治碘缺乏病的重点在妊娠和哺乳期妇女。因为妊娠的生理变化可以引起尿碘排泄增加和胎儿甲状腺对碘原料需求的增加，导致母体甲状腺产量相对不足。尤其在碘缺乏地区，在妊娠碘需求增加的条件下，母体的低甲状腺素血症显现出来。在妊娠的前半期，胎儿脑发育依赖的甲状腺素完全来源于母体，所以母体碘缺乏可以导致后代神经智力发育的障碍。2007 年，WHO 提出了妊娠和哺乳妇女碘摄入量的新推荐标准，MUI 150～250μg/L。为了达到这个标准，妊娠和哺乳期妇女除保证正常饮食的碘摄入量之外，每日需要额外补碘 150μg。

（滕卫平）

笔记



第九章　甲状腺功能亢进症

甲状腺毒症(thyrotoxicosis)是指血液循环中甲状腺激素过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征。根据甲状腺的功能状态,甲状腺毒症可分类为甲状腺功能亢进类型和非甲状腺功能亢进类型(表7-9-1)。甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)简称甲亢,是指甲状腺腺体本身产生甲状腺激素过多而引起的甲状腺毒症,其病因包括弥漫性毒性甲状腺肿(Graves disease)、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤(Plummer disease)等。非甲状腺功能亢进类型包括破坏性甲状腺毒症(destructive thyrotoxicosis)和服用外源性甲状腺激素。由于甲状腺滤泡被炎症(例如亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、产后甲状腺炎等)破坏,滤泡内储存的甲状腺激素过量进入循环引起的甲状腺毒症称为破坏性甲状腺毒症。后者甲状腺的功能并不亢进。甲亢的患病率为1%,其中80%以上是Graves病引起。本章主要讨论Graves病。

表7-9-1　甲状腺毒症的常见原因

一、甲状腺功能亢进症:	二、非甲状腺功能亢进类型:
1. 弥漫性毒性甲状腺肿(Graves病)	1. 亚急性甲状腺炎
2. 多结节性毒性甲状腺肿	2. 无症状型甲状腺炎
3. 甲状腺自主高功能腺瘤(Plummer disease)	3. 桥本甲状腺炎
4. 碘致甲状腺功能亢进症(碘甲亢,IIH)	4. 产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis,PPT)
5. 桥本甲亢(Hashitoxicosis)	5. 外源甲状腺激素替代
6. 新生儿甲状腺功能亢进症	6. 异位甲状腺激素产生(卵巢甲状腺肿等)
7. 垂体TSH腺瘤	

【病因和发病机制】

Graves病(简称GD)是器官特异性自身免疫病之一。它与自身免疫甲状腺炎等同属于自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases,AITD)。本病有显著的遗传倾向,同胞兄妹发病危险为11.6%,单卵孪生子发病有较高的一致率。目前发现GD与HLA、CTLA4、PTPN22、CD40、IL-2R、可结晶片段受体样因子3(FcRL3)、Tg和TSHR等基因相关,是一个复杂的多基因疾病。环境因素参与GD的发病,如细菌感染、性激素、应激等都对本病的发生有影响。

GD的主要特征是血清中存在针对甲状腺细胞TSH受体的特异性自身抗体,称为TSH受体抗体(TSH receptor antibodies,TRAb),也称为TSH结合抑制性免疫球蛋白(TSH-binding inhibitory immunoglobulin,TBII)。TSH受体(TSHR)是G-蛋白偶联受体家族的一种,由744个氨基酸组成,分子量为84kD。基因位于14q31区。90%~100%未经治疗的GD患者TRAb阳性。TRAb有两种类型,即TSH受体刺激性抗体(TSHR stimulation antibody,TSAb)和TSH受体刺激阻断性抗体(TSHR stimulation-blocking antibody,TSBAb)。TSAb与TSH受体结合,激活腺苷酸环化酶信号系统,导致甲状腺细胞增生和甲状腺激素合成、分泌增加。TSH对TSHR的刺激受到下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调节,保持甲状腺激素产生的平衡。但是TSAb对TSHR的刺激没有这种调节机制,导致甲状腺激素过度产生。所以,TSAb是甲亢的致病性抗体。母体的TRAb也可以通过胎盘,导致胎儿或新生儿发生甲亢。TSBAb与甲状腺细胞表面的TSH受体结合,占据了TSH的位置,使TSH无法与TSHR结合,所以产生抑制效应,甲状腺细胞萎缩,甲状腺激素产生减少。目前已知TSBAb结合的位点位于TSHR的细胞外段的羧基端;而TSAb结合的位点位于TSHR

笔记

的氨基端。Graves病的甲亢可以自发性发展为甲减,TSBAb的产生占优势是原因之一。50%～90% GD患者也存在针对甲状腺的其他自身抗体,如甲状腺过氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibodies,TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies,TgAb)。甲状腺呈不同程度的弥漫性肿大。甲状腺滤泡上皮细胞增生,呈高柱状或立方状,滤泡腔内的胶质减少或消失,滤泡间可见不同程度的淋巴细胞浸润。这些淋巴细胞的构成特点是以T细胞为主,伴少数的B细胞和浆细胞。

Graves眼病(Graves ophthalmopathy,GO)也称为浸润性突眼,是本病的表现之一。其病理基础是眶后组织淋巴细胞浸润,大量黏多糖堆积和糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG)沉积,透明质酸增多,导致突眼、眼外肌损伤和纤维化。眼外肌组织可见淋巴细胞浸润,主要是T细胞。目前较为被接受的是"共同抗原"学说,即TSH受体是GD和GO的共同抗原。有证据表明,眶后的成纤维细胞和脂肪细胞表面存在TSH受体。大多数GO患者存在高滴度的TRAb,而且GO的程度与TRAb的滴度相关。到目前为止,尚无法证实存在针对眶后组织的特异性自身抗体。

【临床表现】

临床表现主要由循环中甲状腺激素过多引起,其症状和体征的严重程度与病史长短、激素升高的程度和患者年龄等因素相关。症状主要有:易激动、烦躁失眠、心悸、乏力、怕热、多汗、消瘦、食欲亢进、大便次数增多或腹泻、女性月经稀少。可伴发周期性瘫痪(亚洲、青壮年男性多见)和近端肌肉进行性无力、萎缩,后者称为甲亢性肌病,以肩胛带和骨盆带肌群受累为主。Graves病有1%伴发重症肌无力。少数老年患者高代谢症状不典型,相反表现为乏力、心悸、厌食、抑郁、嗜睡、体重明显减少,称之为"淡漠型甲亢"(apathetic hyperthyroidism)。

体征:Graves病大多数患者有程度不等的甲状腺肿大。甲状腺肿为弥漫性,质地中等(病史较久或食用含碘食物较多者可坚韧),无压痛。甲状腺上、下极可以触及震颤,闻及血管杂音。也有少数病例甲状腺不肿大;结节性甲状腺肿伴甲亢可触及结节性肿大的甲状腺;甲状腺自主性高功能腺瘤可扪及孤立结节。心血管系统表现有心率增快、心脏扩大、心律失常、心房颤动、脉压增大等。少数病例下肢胫骨前皮肤可见黏液性水肿。

眼部表现分为两类:一类为单纯性突眼,病因与甲状腺毒症所致的交感神经兴奋性增高有关;另一类为浸润性突眼,即Graves眼病,病因与眶后组织的炎症反应有关。单纯性突眼包括下述表现:眼球轻度突出,眼裂增宽,瞬目减少。浸润性突眼眼球明显突出,超过眼球突度参考值上限的3mm以上(中国人群突眼度女性16mm;男性18.6mm),少数患者仅有单侧突眼。患者自诉有眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降。查体见眼睑肿胀,结膜充血水肿,眼球活动受限,严重者眼球固定,眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎,甚至失明(彩图7-9-1)。GO的临床病情评估标准见表7-9-2。GO临床活动程度(clinical assessment score,CAS)评估标准见表7-9-3。CAS≥3分即判断GO活动。

表7-9-2 Graves眼病病情评估

分级	眼睑挛缩	软组织受累	突眼*	复视	角膜暴露	视神经
轻度	<2mm	轻度	<3mm	无或一过性	无	正常
中度	≥2mm	中度	≥3mm	非持续性	轻度	正常
重度	≥2mm	重度	≥3mm	持续性	轻度	正常
威胁视力	—	—	—	—	严重	压迫

* 指超过参考值的突度。中国人群眼球突出度参考上限值:女性16mm;男性18.6mm

笔记

表 7-9-3　Graves 眼病临床活动状态评估(CAS)

序号	项　目	本次就诊	与上次就诊比较	评分
1	球后疼痛超过 4 周	X		1
2	4 周之内眼运动时疼痛	X		1
3	眼睑发红	X		1
4	结膜发红	X		1
5	眼睑肿胀	X		1
6	球结膜水肿	X		1
7	泪阜肿胀	X		1
8	突眼度增加 2mm		X	1
9	任一方向眼球运动减少 5°以上		X	1
10	视力下降≥1 行		X	1

CAS≥3 分即为 GO 活动

胫前黏液性水肿见于少数 GD 患者,白种人中多见。多发生在胫骨前下 1/3 部位,也见于足背、踝关节、肩部、手背或手术瘢痕处,偶见于面部,皮损大多为对称性。早期皮肤增厚、变粗,有广泛大小不等的棕红色或红褐色或暗紫色突起不平的斑块或结节,边界清楚,直径 5 ~ 30mm 不等,连片时更大,皮损周围的表皮稍发亮,薄而紧张,病变表面及周围可有毳毛增生、变粗、毛囊角化;后期皮肤粗厚,如橘皮或树皮样(彩图 7-9-2)。

【特殊的临床表现和类型】

(一) 甲状腺危象(thyroid crisis)

也称甲亢危象,是甲状腺毒症急性加重的一个综合征,发生原因可能与循环内甲状腺激素水平增高有关。多发生于较重甲亢未予治疗或治疗不充分的患者。常见诱因有感染、手术、创伤、精神刺激等。临床表现有:高热或过高热、大汗、心动过速(140 次/分以上)、烦躁、焦虑不安、谵妄、恶心、呕吐、腹泻,严重患者可有心衰、休克及昏迷等。甲亢危象的诊断主要靠临床表现综合判断。临床高度疑似本症及有危象前兆者应按甲亢危象处理。甲亢危象的病死率在 20% 以上。

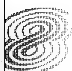
(二) 甲状腺毒症性心脏病(thyrotoxic heart disease)

甲状腺毒症对心脏有三个作用:①增强心脏 β 受体对儿茶酚胺的敏感性;②直接作用于心肌收缩蛋白,发挥正性肌力作用;③继发于甲状腺激素导致的外周血管扩张,阻力下降,心脏输出量代偿性增加。上述作用导致心动过速、心脏排出量增加、心房颤动和心力衰竭。心力衰竭分为两种类型。一类是心动过速和心脏排出量增加导致的心力衰竭,主要发生在年轻甲亢患者;此类心力衰竭非心脏泵衰竭所致,而是由于心脏高排出量后失代偿引起,称为“高排出量型心力衰竭”;常随甲亢控制,心力衰竭得以恢复。另一类是诱发和加重已有或潜在缺血性心脏病者发生的心力衰竭,多发生在老年患者;此类心力衰竭是心脏泵衰竭。心房颤动也是影响心脏功能的因素之一,甲亢患者中 10% ~ 15% 发生心房颤动。甲亢患者发生心力衰竭时,30% ~ 50% 与心房颤动并存。

(三) 淡漠型甲亢(apathetic hyperthyroidism)

多见于老年患者。起病隐袭,高代谢综合征、眼征和甲状腺肿均不明显。主要表现为明显消瘦、心悸、乏力、头晕、昏厥、神经质或神志淡漠、腹泻、厌食。可伴有心房颤动、震颤和肌病等体征,70% 的患者无甲状腺肿大。临床中患者常因明显消瘦而被误诊为恶性肿瘤,因心房颤动被误诊为冠心病,所以老年人不明原因的突然消瘦、新发生心房颤动时应考虑本病。

笔记



（四）T_3型甲状腺毒症

T_3型甲状腺毒症（T_3 toxicosis）是由于甲状腺功能亢进时，产生T_3和T_4的比例失调，T_3产生量显著多于T_4所致。发生的机制尚不清楚。Graves病、毒性结节性甲状腺肿和自主高功能性腺瘤都可以发生T_3型甲亢。碘缺乏地区12%的甲亢患者为T_3型甲亢。老年人多见。实验室检查TT_4、FT_4正常，TT_3、FT_3升高，TSH减低，^{131}I摄取率增加。文献报道，T_3型甲亢停用抗甲状腺药（ATD）后缓解率高于典型甲亢患者。

（五）妊娠期甲状腺功能亢进症

妊娠期甲亢有其特殊性，需注意以下几个问题：①妊娠期雌激素刺激肝脏甲状腺激素结合球蛋白（thyroxine binding globulin，TBG）增加，引起血清TT_4和TT_3增高，所以妊娠期甲亢的诊断应依赖血清FT_4、FT_3和TSH。②妊娠一过性甲状腺毒症（gestational transient thyrotoxicosis，GTT）：本病需要与GD甲亢鉴别。GTT是由于绒毛膜促性腺激素（hCG）刺激甲状腺TSH受体所致，在妊娠三个月达到高峰。③新生儿甲状腺功能亢进症：母体的TSAb可以透过胎盘刺激胎儿的甲状腺引起胎儿或新生儿甲亢。④产后由于免疫抑制的解除，GD易于发生，称为产后GD。⑤甲亢对妊娠的负面影响主要是流产、早产、先兆子痫、胎盘早剥等。如果患者甲亢未控制，建议不要怀孕；如果患者正在接受抗甲状腺药物（ATD）治疗，血清TT_3、TT_4达到正常范围，停ATD或者应用ATD的最小剂量，可以怀孕；如果患者为妊娠期间发现甲亢，选择继续妊娠，则选择ATD治疗和妊娠中期手术治疗。有效地控制甲亢可以明显改善妊娠的不良结果。

（六）Graves眼病（GO）

又称甲状腺相关性眼病（thyroid-associated ophthalmopathy，TAO）或浸润性突眼，25%～50% GD患者伴有不同程度GO。与GD不同，GO多见于男性。单眼受累的病例占GO的10%～20%。甲亢与GO发生顺序的关系是：43%两者同时发生，44%甲亢先于突眼发生。5%的GO患者以眼病为主，称为甲状腺功能正常型GO（euthyroid Graves ophthalmopathy，EGO）。EGO患者可能存在亚临床甲亢和甲状腺自身抗体阳性。诊断EGO和单眼GO应注意排除眼部的其他疾病。

【实验室和其他检查】

（一）促甲状腺激素（TSH）

血清TSH浓度的变化是反映甲状腺功能最敏感的指标。血清TSH测定技术经历了放射免疫法（RIA）、免疫放射法（immunoradiometric assay，IRMA）后，目前已经进入第三代和第四代测定方法，即敏感TSH（sTSH，检测限达到0.005mU/L）。sTSH成为筛查甲亢的第一线指标，甲亢时TSH通常<0.1mU/L。sTSH使得诊断亚临床甲亢成为可能，因为后者甲状腺激素水平正常，仅有TSH水平的改变。传统的^{131}I摄取率和TRH刺激试验诊断不典型甲亢的方法已经被sTSH测定所取代。

（二）血清总甲状腺素（TT_4）

该指标稳定、重复性好，是诊断甲亢的主要指标之一。T_4全部由甲状腺产生，每天约产生80～100μg。血清中99.96%的T_4以与蛋白结合的形式存在，其中80%～90%与甲状腺激素结合球蛋白（TBG）结合。TT_4测定的是这部分结合于蛋白的激素，但是血清TBG量和蛋白与激素结合力的变化都会影响测定的结果。例如妊娠、雌激素、急性病毒性肝炎、先天因素等可引起TBG升高，导致TT_4增高；雄激素、糖皮质激素、低蛋白血症、先天因素等可以引起TBG降低，导致TT_4减低。

（三）血清游离甲状腺素（FT_4）、游离三碘甲腺原氨酸（FT_3）

游离甲状腺激素是实现该激素生物效应的主要部分。尽管FT_4仅占T_4的0.025%，FT_3仅占T_3的0.35%，但它们与甲状腺激素的生物效应密切相关，所以是诊断临床甲亢的主要指标。但因血中FT_4、FT_3含量甚微，测定的稳定性不如TT_4、TT_3。

笔记

（四）血清总三碘甲腺原氨酸（TT_3）

20%的血清 T_3 由甲状腺产生，80%的 T_3 在外周组织由 T_4 转换而来。大多数甲亢时血清 TT_3 与 TT_4 同时升高。T_3 型甲状腺毒症时仅有 TT_3 增高。

（五）^{131}I 摄取率

诊断甲亢的传统方法，目前已经被 sTSH 测定技术所代替。^{131}I 摄取率正常值（盖革计数管测定）为3小时5%～25%，24小时20%～45%，高峰在24小时出现。甲亢时 ^{131}I 摄取率表现为总摄取量增加，摄取高峰前移。甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症 ^{131}I 摄取率增高；非甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症 ^{131}I 摄取率减低，例如亚急性甲状腺炎。

（六）TSH 受体抗体（TRAb）

又称为 TBII，是鉴别甲亢病因、诊断 GD 的重要指标之一。测定试剂已经商品化。测定原理为放射受体法。反应体系中的 TSH 受体是放射碘标记的重组人 TSH 受体。新诊断的 GD 患者75%～96%有 TRAb 阳性。需要注意的是，TRAb 中包括刺激性（TSAb）和抑制性（TSBAb）两种抗体，而检测到的 TRAb 仅能反映有针对 TSH 受体抗体存在，不能反映这种抗体的功能。

（七）TSH 受体刺激抗体（TSAb）

与 TRAb 相比，TSAb 不仅能与 TSH 受体结合，而且还可产生对甲状腺细胞的刺激作用。主要利用体外培养的转染了人 TSH 受体的中国仓鼠卵巢细胞（CHO 细胞）进行测定。85%～100%新诊断的 GD 患者 TSAb 阳性，其活性平均为200%～300%。

（八）电子计算机 X 线体层显像（CT）和磁共振显像（MRI）

眼部 CT 和 MRI 可以排除其他原因所致的突眼，评估眼外肌受累的情况。

（九）甲状腺放射性核素扫描

对于诊断甲状腺自主高功能腺瘤有意义。肿瘤区浓聚大量核素，肿瘤区外的甲状腺组织和对侧甲状腺无核素吸收。

【诊断】

诊断的程序是：①甲状腺毒症的诊断：测定血清 TSH、TT_4、FT_4、TT_3、FT_3 的水平；②确定甲状腺毒症是否来源于甲状腺的功能亢进；③确定甲亢的原因，如 GD、结节性毒性甲状腺肿、甲状腺自主高功能腺瘤等。

（一）甲亢的诊断

①高代谢症状和体征；②甲状腺肿大；③血清 TT_4、FT_4 增高，TSH 减低。具备以上三项诊断即可成立。应注意的是，淡漠型甲亢的高代谢症状不明显，仅表现为明显消瘦或心房颤动，尤其在老年患者；少数患者无甲状腺肿大；T_3 型甲亢仅有血清 TT_3 增高。

（二）GD 的诊断

①甲亢诊断确立；②甲状腺弥漫性肿大（触诊和 B 超证实），少数病例可以无甲状腺肿大；③眼球突出和其他浸润性眼征；④胫前黏液性水肿；⑤TRAb、TSAb、TPOAb 阳性。以上标准中，①②项为诊断必备条件，③④⑤项为诊断辅助条件。

【鉴别诊断】

（一）甲状腺毒症原因的鉴别

主要是甲亢所致的甲状腺毒症与破坏性甲状腺毒症（例如亚急性甲状腺炎）的鉴别。两者均有高代谢表现、甲状腺肿和血清甲状腺激素水平升高。而病史、甲状腺体征和 ^{131}I 摄取率是主要的鉴别手段（详见本篇第十一章）。

（二）甲亢的原因鉴别

GD、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤分别约占病因的80%、10%和5%左右。伴浸润性突眼、TRAb 和 TSAb 阳性、胫前黏液性水肿等均支持 GD 的诊断。结节性毒性甲状腺肿、甲状腺自主高功能腺瘤的诊断主要依靠放射性核素扫描和甲状腺 B 超，GD 的放射性核素扫

笔记

描可见核素均质性的分布增强；结节性毒性甲状腺肿者可见核素分布不均，增强和减弱区呈灶状分布；甲状腺高自主功能腺瘤则仅在肿瘤区有核素浓聚，其他区域的核素分布稀疏。甲状腺B超可以发现结节和肿瘤。

【治疗】

目前尚不能对GD进行病因治疗。三种疗法被普遍采用，即抗甲状腺药物（antithyroid drugs，ATD）、^{131}I和手术治疗。ATD的作用是抑制甲状腺合成甲状腺激素，^{131}I和手术则是通过破坏甲状腺组织，减少甲状腺激素的产生来达到治疗目的。美国治疗GD首选^{131}I，欧洲、日本和我国则首选抗甲状腺药物。

（一）抗甲状腺药物（ATD）

ATD治疗是甲亢的基础治疗，但是单纯ATD治疗的治愈率仅有40%左右，复发率高达50%～60%。ATD也用于手术和^{131}I治疗前的准备阶段。常用的ATD分为硫脲类和咪唑类两类，硫脲类包括丙硫氧嘧啶（propylthiouracil，PTU）和甲硫氧嘧啶等；咪唑类包括甲巯咪唑（methimazole，MMI，他巴唑）和卡比马唑（carbinmazole）等。我国普遍使用MMI和PTU。MMI半衰期长，血浆半衰期为4～6个小时，可以每天单次使用。PTU血浆半衰期为60分钟，具有在外周组织抑制T_4转换为T_3的独特作用，所以发挥作用较MMI迅速，控制甲亢症状快，但是必须保证6～8小时给药一次。两药比较，倾向优先选择MMI，因为PTU的肝脏毒性大于MMI。有两种情况选择PTU，即妊娠T1期（1～3个月）甲亢、甲状腺危象。因为已经有MMI致胎儿皮肤发育不良（aplasia cutis）和MMI胚胎病的报告。

1. 适应证 ①轻、中度病情；②甲状腺轻、中度肿大；③孕妇、高龄或由于其他严重疾病不适宜手术者；④手术前和^{131}I治疗前的准备；⑤手术后复发且不适宜^{131}I治疗者。

2. 剂量与疗程 ①治疗期：每次MMI 10～20mg，每天1次口服；或者PTU每次50～150mg，每天2～3次口服。每4周复查血清甲状腺激素水平。②维持期：当血清甲状腺激素达到正常后减量。维持剂量每次MMI 5～10mg，每天一次口服或者PTU每次50mg，每天2～3次。维持时间12～18个月；每2个月复查血清甲状腺激素。治疗期间不主张伍用左甲状腺素。

甲亢缓解的定义是，停药一年，血清TSH和甲状腺激素正常。甲亢不易缓解的因素包括男性、吸烟、甲状腺显著肿大、TRAb持续高滴度、甲状腺血流丰富等。ATD治疗的复发率大约在50%，75%在停药后的3个月内复发。复发可以选择^{131}I或者手术治疗。

3. 药物副作用

（1）粒细胞缺乏症：发生率约为0.1%～0.5%。除定期检查外周血白细胞数目外，监测患者的发热、咽痛临床症状尤为重要，因为粒细胞缺乏症可以在数天内发生。中性粒细胞$<1.5\times10^9/L$时应当停药，也不应当换用另外一种ATD，因为它们之间存在交叉反应。发生白细胞减少（$<4.0\times10^9/L$），但中性粒细胞$>1.5\times10^9/L$时，通常不需要停药，减少ATD剂量，加用一般促进白细胞增生药，如鲨肝醇等。由于甲亢也可以引起白细胞减少，所以要区分是甲亢所致，还是ATD所致。应当在用药前常规检查白细胞数目作为对照，并定期观察白细胞数目的变化。

（2）皮疹：发生率约为5%左右。轻度皮疹可以给予抗组胺药，或者换用另外一种ATD。发生严重皮疹反应者，需要停药，不能换用其他ATD，选择^{131}I或者手术治疗。

（3）中毒性肝病：甲亢本身可以引起轻度的肝功异常，需要与ATD的肝脏毒性副作用鉴别。PTU引起的药物性肝炎发生率为0.1%～0.2%。有30%的患者转氨酶升高，4%的患者转氨酶可以高达正常上限的3倍。最近有报道，PTU可引起暴发性肝坏死，是药物致肝脏衰竭的第三大原因。PTU引起的暴发性肝坏死起病急，进展迅速，直至死亡，难以预测。MMI的肝脏毒性作用主要是胆汁淤积，损伤甲状腺细胞罕见，主要发生在大剂量和老年患者。所以ATD治疗前后需要监测肝脏功能，优先选择MMI治疗。

笔记

（4）血管炎：PTU可以诱发抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）阳性的小血管炎，其特点是随

着用药时间延长，发生率增加。PTU 和 MMI 都可以引起关节病和狼疮综合征。

（二）^{131}I

^{131}I 治疗甲亢的目的是破坏甲状腺组织，减少甲状腺激素产生。治疗机制是^{131}I 被甲状腺摄取后释放出 β 射线，破坏甲状腺组织细胞。β 射线在组织内的射程仅有 2mm，不会累及毗邻组织。^{131}I 治疗甲亢已有 60 年的历史，该方法简单、经济，治愈率高，尚无致畸、致癌、副作用增加的报告。

1. 适应证和禁忌证　①甲状腺肿大Ⅱ度以上；②对 ATD 过敏；③ATD 治疗或者手术治疗后复发；④甲亢合并心脏病；⑤甲亢伴白细胞减少、血小板减少或全血细胞减少；⑥甲亢合并肝、肾等脏器功能损害；⑦拒绝手术治疗或者有手术禁忌证；⑧浸润性突眼。对轻度和稳定期的中、重度 GO 可单用^{131}I 治疗甲亢，对活动期患者，可以加用糖皮质激素。禁忌证：妊娠和哺乳期妇女。

2. 剂量　确定^{131}I 剂量的方法有两种。①计算剂量法：口服剂量（MBq）依甲状腺质量和甲状腺 24 小时摄碘率计算而得；②估计剂量法：国内单次给予的总剂量多选择<185MBq（5mCi），而美国单次给予的总剂量达到 370～555MBq（10～15mCi），其理由是儿童和青年患者接受小剂量的^{131}I 辐射导致甲状腺癌发生率增加。治疗前 ATD 治疗要停药 1 周，特别对于选择小剂量^{131}I 治疗的患者，因为 ATD 可能减少^{131}I 对甲状腺的破坏作用。

3. 治疗效果　^{131}I 治疗甲亢的治愈率达到 85% 以上。甲状腺功能减退症是^{131}I 治疗难以避免的结果。甲减的发生率每年增加 5% 左右，10 年达到 40%～70%。治疗后 2～4 周症状减轻，甲状腺缩小；6～12 周甲状腺功能恢复至正常。未治愈者 6 个月后进行第二次治疗。第二次治疗采取首次 1.5 倍的剂量。^{131}I 治疗后要定期监测甲状腺功能，每 4 周一次，尽早发现甲减，及时给予甲状腺素替代治疗，这种替代是终生性服药。

4. 并发症　①放射性甲状腺炎：发生在摄^{131}I 后的 7～10 天，严重者可给予阿司匹林或糖皮质激素治疗；②诱发甲状腺危象：主要发生在未控制的甲亢重症患者；③加重活动性 GO：对于活动性 GO 在治疗前 1 个月给予泼尼松 0.4～0.5mg/kg 治疗，治疗后 3～4 个月逐渐减量。

（三）手术治疗

1. 适应证　①甲状腺肿大显著（80g），有压迫症状；②中、重度甲亢，长期服药无效，或停药复发，或不能坚持服药者；③胸骨后甲状腺肿；④细针穿刺细胞学检查（FNA）怀疑恶变；⑤ATD 治疗无效或者过敏的妊娠患者，手术需要在妊娠 T2 期（4～6 个月）施行。

2. 禁忌证　①重度活动性 GO；②合并较重心脏、肝、肾疾病，不能耐受手术；③妊娠 T1 期（1～3 个月）和 T3 期（7～9 个月）。T1 和 T3 期手术可以出现流产和麻醉剂致畸。

3. 手术方式　通常采取甲状腺次全切除术，两侧各留下 2～3g 甲状腺组织。复发率为 8%。甲状腺全切复发率为 0%。主要并发症是手术损伤导致永久性甲状旁腺功能减退症和喉返神经损伤。有经验的医生操作时发生率为<2%，缺乏经验的医生操作时发生率可达 10%～15%。

（四）其他治疗

1. 碘剂　减少碘摄入量是甲亢的基础治疗之一。过量碘的摄入会加重和延长病程，增加复发的可能性，所以甲亢患者应当食用无碘食盐，忌用含碘药物和含碘照影剂。复方碘化钠溶液仅在手术前和甲状腺危象时使用。

2. β 受体拮抗药　作用机制是：①阻断甲状腺激素对心脏的兴奋作用；②阻断外周组织 T_4 向 T_3 的转化，主要在 ATD 治疗初期使用，可较快控制甲亢的临床症状。通常应用普萘洛尔，每次 10～40mg，每天 3～4 次。对于有支气管疾病者，可选用 $β_1$ 受体拮抗药，如阿替洛尔、美托洛尔等。

（五）甲状腺危象的治疗

①针对诱因治疗。②ATD：PTU 500～1000mg 首次口服或者经胃管注入，以后每次 250mg，每 4 小时口服。作用机制是抑制甲状腺激素合成和抑制外周组织 T_4 向 T_3 转换。③碘剂：复方碘溶液（SSPI）每次 5 滴（0.25ml 或者 250mg），每 6 小时一次。服用 PTU 1 小时后开始服用，一般

笔记

使用3~7天。作用机制是抑制甲状腺激素释放。④β受体拮抗剂：普萘洛尔60~80mg/d，每4小时一次。作用机制是阻断甲状腺激素对心脏的刺激作用和抑制外周组织T_4向T_3转换。⑤糖皮质激素：氢化可的松300mg首次静滴，以后每次100mg，每8小时一次。作用机制是防止肾上腺皮质低功。⑥在上述常规治疗效果不满意时，可选用腹膜透析、血液透析或血浆置换等措施迅速降低血浆甲状腺激素浓度。⑦降温：高热者予物理降温，避免用乙酰水杨酸类药物。⑧其他支持治疗。

（六）Graves眼病（GO）的治疗

1. 一般治疗 高枕卧位，限制钠盐及使用利尿剂，可减轻眼部水肿。注意眼睛保护，可戴有色眼镜。夜间使用1%甲基纤维素眼药水，白天使用人工泪液。睡眠时眼睛不能闭合者可使用盐水纱布或眼罩保护角膜。吸烟可以加重本病，应当戒烟。

2. 活动性GO 给予泼尼松40~80mg/d，每天2次口服，持续2~4周。然后每2~4周减量2.5~10mg/d。如果减量后症状加重，要减慢减量速度。糖皮质激素治疗需要持续3~12个月。严重病例用甲泼尼龙500~1000mg/d冲击治疗，隔日1次，连用3次。但需要注意该药的肝脏毒性，已有甲泼尼龙引起严重中毒性肝损害的报道。

3. 球后外照射 球后外照射与糖皮质激素联合使用可以增加疗效。严重病例或不能耐受大剂量糖皮质激素时采用本疗法。一般不单独使用。

4. 治疗GO时甲亢的处理 加重GO的危险因素包括吸烟、T_3 5nmol/L（325ng/dl）、活动期持续超过3个月、TBII 50%、甲亢治疗后发生甲减。轻度活动性GO时治疗甲亢可以选择ATD、^{131}I和手术任何一种方法，但是当伴有上述的危险因素之一者或者选择^{131}I治疗时，需要同时使用糖皮质激素，预防GO加重。泼尼松0.4~0.5mg/（kg·d），持续1个月，后两个月逐渐减量；中、重度活动性GO治疗甲亢时可以选择MMI或者手术治疗，同时给予糖皮质激素治疗；非活动性GO治疗甲亢时可以选择ATD、^{131}I和手术任何一种方法，不需要加用糖皮质激素。采取ATD治疗甲亢时需要定期监测甲状腺功能，及时调整药物剂量，尽量避免发生药物性甲减。

5. 眶减压手术 如果糖皮质激素和球后外照射无效，角膜感染或溃疡、压迫导致的视网膜和视神经改变可能导致失明时，需要行眶减压手术。

（七）妊娠期甲亢的治疗

1. ATD治疗 首选ATD治疗。T1期首选PTU，因为MMI的致畸作用已经有明确报告。T2、T3期、哺乳期首选MMI，因为PTU的致急性重型肝炎已经有数十例报告。美国FDA明确规定PTU的适应证尽在T1期和对MMI过敏的患者。服用MMI期间怀孕的患者要立即换用PTU，MMI与PTU剂量的比例是1:20~30。因为ATD可以少量通过胎盘抑制胎儿的甲状腺功能，所以尽可能减低ATD的剂量。母体血清FT_4是主要的监测指标和调整药物剂量的依据，每2周~1个月测定一次，使其维持在轻度高于非妊娠成人参考值上限的水平。TSH一般不作为监测指标，因为它的变化滞后。另外，妊娠ATD治疗不伍用左甲状腺素治疗，因为这种治疗会增加ATD的剂量。在妊娠的后六个月，由于妊娠的免疫抑制作用，ATD的剂量可以减少。分娩以后，免疫抑制解除，甲亢易于复发，ATD的需要量也增加。

2. 手术治疗 妊娠是手术治疗的相对禁忌证，因为手术可以引起早产、流产，麻醉剂可以致畸。如果经PTU治疗未能控制甲亢，可以选择在妊娠T2期（4~6个月）手术治疗。此时的早产发生率仍然可以达到4.5%~5.5%。

3. 哺乳期的ATD治疗 首选MMI，监测方法同妊娠期。

4. ^{131}I治疗 妊娠期禁忌。

5. 新生儿甲亢 母体的TRAb可通过胎盘引起胎儿或新生儿甲亢，妊娠20~24周监测母体TRAb尤为重要，如果阳性需要对胎儿和新生儿实行甲亢监测。

笔记

（滕卫平）



第十章　甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)简称甲减,是由各种原因导致的低甲状腺激素血症或甲状腺激素抵抗而引起的全身性低代谢综合征,其病理特征是黏多糖在组织和皮肤堆积,表现为黏液性水肿。国外报告的临床甲减患病率为0.8%～1.0%,发病率为3.5/1000;我国学者报告的临床甲减患病率是1.0%,发病率为2.9/1000。

【分类】

(一)根据病变发生的部位分类

1. 原发性甲减(primary hypothyroidism)　由甲状腺腺体本身病变引起的甲减占全部甲减的95%以上,且90%以上原发性甲减是由自身免疫、甲状腺手术和甲亢^{131}I治疗所致。

2. 中枢性甲减(central hypothyroidism)　由下丘脑和垂体病变引起的促甲状腺激素释放激素(TRH)或者促甲状腺激素(TSH)产生和分泌减少所致的甲减,垂体外照射、垂体大腺瘤、颅咽管瘤及产后大出血是其较常见的原因;其中由于下丘脑病变引起的甲减称为三发性甲减(tertiary hypothyroidism)。

3. 甲状腺激素抵抗综合征　由甲状腺激素在外周组织实现生物效应障碍引起的综合征。

(二)根据病变的原因分类

药物性甲减、手术后甲减、^{131}I治疗后甲减、特发性甲减、垂体或下丘脑肿瘤手术后甲减等。

(三)根据甲状腺功能减低的程度分类

临床甲减(overt hypothyroidism)和亚临床甲减(subclinical hypothyroidism)。

【病因】

成人甲减的主要病因是:①自身免疫损伤:最常见的原因是自身免疫性甲状腺炎,包括桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎、产后甲状腺炎等(见本篇第十一章)。②甲状腺破坏:包括甲状腺手术、^{131}I治疗等,10年甲减累积发生率为40%～70%。③碘过量:碘过量可引起具有潜在性甲状腺疾病者发生甲减,也可诱发和加重自身免疫性甲状腺炎。含碘药物胺碘酮(amiodarone)诱发甲减的发生率是5%～22%。④抗甲状腺药物:如锂盐、硫脲类、咪唑类等。

【临床表现】

1. 详细地询问病史有助于本病的诊断　如甲状腺手术、甲亢^{131}I治疗史及Graves病、桥本甲状腺炎病史和家族史等。

2. 临床表现　本病发病隐匿,病程较长,不少患者缺乏特异症状和体征。症状主要表现以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主,病情轻的早期患者可以没有特异症状。典型患者畏寒、乏力、手足肿胀感、嗜睡、记忆力减退、少汗、关节疼痛、体重增加、便秘,女性月经紊乱,或者月经过多、不孕。

3. 体格检查　典型患者可有表情呆滞、反应迟钝、声音嘶哑、听力障碍,面色苍白、颜面和(或)眼睑水肿、唇厚舌大、常有齿痕,皮肤干燥、粗糙、脱皮屑、皮肤温度低、水肿、手脚掌皮肤可呈姜黄色,毛发稀疏干燥,跟腱反射时间延长,脉率缓慢。少数病例出现胫前黏液性水肿。本病累及心脏可以出现心包积液和心力衰竭。重症患者可发生黏液性水肿昏迷。

【实验室诊断】

1. 血清TSH、TT_4和FT_4　原发性甲减血清TSH增高,TT_4和FT_4均降低。TSH增高以及TT_4和FT_4降低的水平与病情程度相关。血清TT_3、FT_3早期正常,晚期减低。因为T_3主要来源于外周组织T_4的转换,所以不作为诊断原发性甲减的必备指标。亚临床甲减仅有TSH增高,TT_4和

笔记

FT_4正常。

2. 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb) 是确定原发性甲减病因的重要指标和诊断自身免疫甲状腺炎(包括桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎)的主要指标。一般认为TPOAb的意义较为肯定。日本学者经甲状腺细针穿刺细胞学检查证实,TPOAb阳性者的甲状腺均有淋巴细胞浸润。如果TPOAb阳性伴血清TSH水平增高,说明甲状腺细胞已经发生损伤。我国学者经过对甲状腺抗体阳性、甲状腺功能正常的个体随访五年发现,当初访时TPOAb>50IU/ml和TgAb>40IU/ml,临床甲减和亚临床甲减的发生率显著增加。

3. 其他检查 轻、中度贫血,血清总胆固醇、心肌酶谱可以升高,少数病例血清泌乳素升高、蝶鞍增大。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断

1. 甲减的症状和体征。

2. 实验室检查血清TSH增高,FT_4减低,原发性甲减即可以成立。进一步寻找甲减的病因。如果TPOAb阳性,可考虑甲减的病因为自身免疫甲状腺炎。

3. 实验室检查血清TSH减低或者正常,TT_4、FT_4减低,考虑中枢性甲减。可通过TRH兴奋试验证实。进一步寻找垂体和下丘脑的病变。

(二)鉴别诊断

1. 贫血 应与其他原因的贫血鉴别。

2. 蝶鞍增大 应与垂体瘤鉴别。原发性甲减时TRH分泌增加可以导致高PRL血症、溢乳及蝶鞍增大,酷似垂体催乳素瘤,可行MRI鉴别。

3. 心包积液 需与其他原因的心包积液鉴别。

4. 水肿 主要与特发性水肿鉴别。

5. 低T_3综合征 也称为甲状腺功能正常的病态综合征(euthyroid sick syndrome,ESS),指非甲状腺疾病原因引起的血中T_3降低的综合征。严重的全身性疾病、创伤和心理疾病等都可导致血甲状腺激素水平的改变,它反映了机体内分泌系统对疾病的适应性反应。主要表现在血清TT_3、FT_3水平减低,血清rT_3增高,血清T_4、TSH水平正常。疾病的严重程度一般与T_3降低的程度相关,疾病危重时也可出现T_4水平降低。ESS的发生是由于:①5′脱碘酶的活性被抑制,在外周组织中T_4向T_3转换减少,所以T_3水平降低;②T_4的内环脱碘酶被激活,T_4转换为rT_3增加,故血清rT_3增高。

【治疗】

(一)左甲状腺素($L\text{-}T_4$)治疗

治疗的目标是将血清TSH和甲状腺激素水平恢复到正常范围内,通常需要终生服药。治疗的剂量取决于患者的病情、年龄、体重和个体差异。成年患者$L\text{-}T_4$替代剂量50~200μg/d,平均125μg/d。按照体重计算的剂量是1.6~1.8μg/(kg·d);儿童需要较高的剂量,大约2.0μg/(kg·d);老年患者则需要较低的剂量,大约1.0μg/(kg·d);妊娠时的替代剂量需要增加30%~50%;甲状腺癌术后的患者需要剂量大约2.2μg/(kg·d)。T_4的半衰期是7天,所以可以每天早晨服药一次。甲状腺片是动物甲状腺的干制剂,因其甲状腺激素含量不稳定和T_3含量过高已很少使用。服药方法:起始的剂量和达到完全替代剂量的需要时间要根据年龄、体重和心脏状态确定。小于50岁,既往无心脏病史患者可以尽快达到完全替代剂量,50岁以上患者服用$L\text{-}T_4$前要常规检查心脏状态。一般从25~50μ/d开始,每1~2周增加25μg,直到达到治疗目标。患缺血性心脏病者起始剂量宜小,调整剂量宜慢,防止诱发和加重心脏病。补充甲状腺激素,重新建立下丘脑-垂体-甲状腺轴的平衡一般需要4~6周,所以治疗初期,每4~6周测定激素指标。然后根据检查结果调整$L\text{-}T_4$剂量,直到达到治疗的目标。治疗达标后,需要每6~12

笔记

个月复查一次激素指标。

（二）亚临床甲减的处理

近年来受到关注。因为亚临床甲减引起的血脂异常可以促进动脉粥样硬化的发生和发展。部分亚临床甲减发展为临床甲减。目前认为在下述情况需要给予 L-T_4治疗：高胆固醇血症、血清 TSH>10mU/L。

（三）黏液水肿性昏迷的治疗

①补充甲状腺激素。首选 T_3(liothyronine)静脉注射，每 4 小时 10μg，直至患者症状改善，清醒后改为口服；或 L-T_4首次静脉注射 300μg，以后每日 50μg，至患者清醒后改为口服。如无注射剂可予片剂鼻饲，T_3 20～30μg，每 4～6 小时一次，以后每 6 小时 5～15μg；或 L-T_4首次 100～200μg，以后每日 50μg，至患者清醒后改为口服。②保温、供氧、保持呼吸道通畅，必要时行气管切开、机械通气等。③氢化可的松 200～300mg/d 持续静滴，患者清醒后逐渐减量。④根据需要补液，但是入水量不宜过多。⑤控制感染，治疗原发疾病。

（滕卫平）

笔记



第十一章 甲状腺炎

第一节 亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)又称为肉芽肿性甲状腺炎(gramalomatous thyroiditis)、巨细胞性甲状腺炎(giant cell thyroiditis)和de Quervain甲状腺炎,是一种与病毒感染有关的自限性甲状腺炎,一般不遗留甲状腺功能减退症。

【病因】

本病约占甲状腺疾病的5%,男女发生比例1∶3~6,以40~50岁女性最为多见。本病病因与病毒感染有关,如流感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒和腮腺炎病毒等,可以在患者甲状腺组织发现这些病毒,或在患者血清发现这些病毒抗体。10%~20%的病例在疾病的亚急性期发现甲状腺自身抗体,疾病缓解后这些抗体消失,推测它们可能继发于甲状腺组织破坏。

【病理】

甲状腺轻、中度肿大。甲状腺滤泡结构破坏,组织内存在许多巨噬细胞,包括巨细胞(giant cell),所以又称巨细胞甲状腺炎。

【临床表现】

起病前1~3周常有病毒性咽炎、腮腺炎、麻疹或其他病毒感染的症状。甲状腺区发生明显疼痛,可放射至耳部,吞咽时疼痛加重。可有全身不适、食欲减退、肌肉疼痛、发热、心动过速、多汗等。体格检查发现甲状腺轻至中度肿大,有时单侧肿大明显,甲状腺质地较硬,显著触痛,少数患者有颈部淋巴结肿大。

【实验室检查】

根据实验室结果本病可以分为三期,即甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。①甲状腺毒症期:血清T_3、T_4升高,TSH降低,^{131}I摄取率减低(24小时<2%)。这就是本病特征性的血清甲状腺激素水平和甲状腺摄碘能力的"分离现象"。出现的原因是甲状腺滤泡被炎症破坏,其内储存的甲状腺激素释放进入循环,形成"破坏性甲状腺毒症";而且炎症损伤引起甲状腺细胞摄碘功能减低。此期血沉加快,可>100mm/h。②甲减期:血清T_3、T_4逐渐下降至正常水平以下,TSH回升至高于正常值,^{131}I摄取率逐渐恢复。这是因为储存的甲状腺激素释放殆尽,甲状腺细胞正在处于恢复之中。③恢复期:血清T_3、T_4、TSH和^{131}I摄取率恢复至正常。

【诊断】

诊断依据:①急性炎症的全身症状;②甲状腺轻、中度肿大,中等硬度,触痛显著;③典型患者实验室检查呈现上述三期表现。但是根据患者的就诊时间和病程的差异,实验室检查结果各异。

【治疗】

本病为自限性病程,预后良好。轻型患者仅需应用非甾体抗炎药,如阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛等;中、重型患者可给予泼尼松每日20~40mg,分3次口服,能明显缓解甲状腺疼痛,8~10天后逐渐减量,维持4周。少数患者有复发,复发后泼尼松治疗仍然有效。针对甲状腺毒症表现可给予普萘洛尔;针对一过性甲减者,可适当给予左甲状腺素替代。发生永久性甲减者罕见。

笔记

第二节 自身免疫甲状腺炎

自身免疫甲状腺炎(autoimmune thyroiditis,AIT)和GD都属于自身免疫甲状腺病。它们的共同特征是血清存在针对甲状腺的自身抗体,甲状腺存在浸润的淋巴细胞。但是甲状腺炎症的程度和破坏的程度不同。GD的甲状腺炎症较轻,以TSAb引起的甲亢表现为主;AIT则是以甲状腺的炎症破坏为主,严重者发生甲减。AIT和GD具有共同的遗传背景,两者之间可以相互转化,桥本甲状腺毒症(Hashitoxicosis)即是一种转化的形式,临床表现为GD的甲亢和桥本甲状腺炎的甲减交替出现。

AIT包括五种类型:①桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis,HT):是AIT的经典类型,1912年由日本学者Hakaru Hashimoto首次报告;甲状腺显著肿大,50%伴临床甲减。②萎缩性甲状腺炎(atrophic thyroiditis,AT):过去也称为特发性甲状腺功能减低症、原发性黏液水肿。甲状腺萎缩,大多数伴临床甲减。TSH受体刺激阻断性抗体(TSBAb)与AT引起的甲减有关。③甲状腺功能正常的甲状腺炎(euthyroid thyroiditis,ET):此型甲状腺炎仅表现为甲状腺淋巴细胞浸润,甲状腺自身抗体TPOAb或(和)TgAb阳性,但是甲状腺功能正常。国内调查显示ET的患病率在10%左右。④无痛性甲状腺炎(painless thyroiditis):也称安静性甲状腺炎(silent thyroiditis),这个名称是相对于亚急性甲状腺炎的疼痛特征命名的。此类甲状腺炎既有不同程度的淋巴细胞甲状腺浸润,也有甲状腺功能的改变,即甲亢和(或)甲减,部分患者发展为永久性甲减。产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis,PPT)是无痛性甲状腺炎的一个亚型,特点是发生在妇女产后。近年来出现药物性甲状腺炎也属于无痛性甲状腺炎,胺碘酮、IFN-α和IL-2等药物都屡有报告。⑤桥本甲亢(Hashitoxicosis):少数Graves病甲亢可以和桥本甲状腺炎并存,可称为桥本甲亢,有典型甲亢的临床表现和实验室检查结果,血清TgAb和TPOAb高滴度,甲状腺穿刺活检可见两种病变同时存在。

本节重点介绍桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎和甲状腺功能正常的甲状腺炎。

【病因】

HT甲状腺滤泡破坏的直接原因是甲状腺细胞凋亡。浸润的淋巴细胞有T细胞和B细胞,表达Fas-L。T细胞在甲状腺自身抗原的刺激下释放细胞因子(IFN-γ、IL-2、TNF-α等),后者刺激甲状腺细胞表面Fas的表达。Fas与Fas-L结合导致甲状腺细胞凋亡。由于参与的细胞因子都来源于Th1细胞,所以HT被认为是Th1细胞导致的免疫损伤。TPOAb和TgAb都具有固定补体和细胞毒作用,也参与甲状腺细胞的损伤。特别是TSH受体刺激阻断性抗体(TSBAb)占据TSH受体,促进了甲状腺的萎缩和功能低下。碘摄入量是影响本病发生发展的重要环境因素,随碘摄入量增加,本病的发病率显著增加,特别是碘摄入量增加可以促进隐性的患者发展为临床甲减。流行病学前瞻研究和自发性自身免疫甲状腺炎的动物模型(SAT小鼠)都证实了这个观点。

【病理】

HT甲状腺坚硬,肿大。正常的滤泡结构广泛地被浸润的淋巴细胞、浆细胞及其淋巴生发中心代替。甲状腺滤泡孤立,呈小片状,滤泡变小、萎缩,其内胶质稀疏。残余的滤泡上皮细胞增大,胞质嗜酸性染色,称为Askanazy细胞。这些细胞代表损伤性上皮细胞的一种特征。纤维化程度不等,间质内可见淋巴细胞浸润。发生甲减时,90%的甲状腺滤泡被破坏。

【临床表现】

本病是最常见的自身免疫性甲状腺病。国外报告患病率为1%~2%。发病率男性0.8/1000,女性3.5/1000。女性发病率是男性的3~4倍,高发年龄在30~50岁。我国学者报告患病率为1.6%,发病率为6.9/1000。如果将隐性病例包括在内,女性人群的患病率高达1/30~1/10。国

笔记

内外报告女性人群的TPOAb阳性率为10%左右。本病早期仅表现为TPOAb阳性，没有临床症状。病程晚期出现甲状腺功能减退的表现。多数病例以甲状腺肿或甲减症状首次就诊。HT表现为甲状腺中度肿大，质地坚硬，而萎缩性甲状腺炎(AT)则表现为甲状腺萎缩。

【实验室检查】

甲状腺功能正常时，TPOAb和TgAb滴度显著增高，是最有意义的诊断指标。发生甲状腺功能损伤时，可出现亚临床甲减(血清TSH增高，TT_4、FT_4正常)和临床甲减(血清TSH增高，血清FT_4、TT_4减低)。^{131}I摄取率减低。甲状腺扫描核素分布不均，可见"冷结节"。甲状腺细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration cytology，FNAC)有助于诊断的确立。

【诊断】

凡是弥漫性甲状腺肿大，特别是伴峡部锥体叶肿大，不论甲状腺功能有否改变，都应怀疑HT。如血清TPOAb和TgAb显著增高，诊断即可成立。AT患者的甲状腺无肿大，但是抗体显著增高，并且伴甲减的表现。部分病例甲状腺肿质地坚硬，需要与甲状腺癌鉴别。

【其他类型AIT】

（一）无痛性甲状腺炎

甲状腺的淋巴细胞浸润较HT轻，仅有局灶性浸润，表现为短暂、可逆性的甲状腺滤泡破坏。任何年龄都可以发病，女性高于男性，50%的患者存在甲状腺自身抗体。半数患者甲状腺轻度肿大，弥漫性、质地较硬，无局部触痛。甲状腺功能变化类似亚急性甲状腺炎，表现为甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。本病的甲状腺毒症是由于甲状腺滤泡被炎症破坏，甲状腺激素漏入循环所致。各期均有相应的临床表现。血清甲状腺激素与甲状腺^{131}I摄曲率呈现一条相悖的变化曲线。甲减的严重程度与TPOAb的滴度相关，20%的患者遗留永久性甲减，10%的患者复发。

（二）产后甲状腺炎

发病机制是分娩后免疫抑制解除，潜在的AIT转变为临床显性。产后1年内发病。碘充足地区的患病率是7%，我国学者报告7.2%。TPOAb阳性妇女发生PPT的危险性是TPOAb阴性妇女的20倍。典型临床表现分为三期者占43%，包括甲亢期、甲减期和恢复期，仅有甲亢期者占46%，仅有甲减期者占11%。本病的甲亢期需要与产后GD鉴别。甲状腺轻、中度肿大，质地中等，但无触痛。20%的患者可以遗留永久性甲减。

【治疗】

本病尚无针对病因的治疗措施。限制碘摄入量在安全范围(尿碘100~200μg/L)可能有助于阻止甲状腺自身免疫破坏进展。仅有甲状腺肿、无甲减者一般不需要治疗。左甲状腺素($L-T_4$)治疗可以减轻甲状腺肿，但是尚无证据表明其有阻止病情进展的作用。临床治疗主要针对甲减和甲状腺肿的压迫症状。针对临床甲减或亚临床甲减主要给予$L-T_4$替代治疗，具体方法参见甲减章节(见本篇第十章)。甲状腺迅速肿大、伴局部疼痛或压迫症状时，可给予糖皮质激素治疗(泼尼松30mg/d，分3次口服，症状缓解后减量)。压迫症状明显、药物治疗后不缓解者，可考虑手术治疗，但是手术治疗发生术后甲减的几率甚高。

（滕卫平）

笔记



第十二章　甲状腺结节与分化型甲状腺癌

第一节　甲状腺结节

甲状腺结节(thyroid nodule)是临床常见疾病。流行病学调查显示:一般人群中通过触诊的检出率为3% ~7%,而借助高清晰超声的检出率可高达20% ~67%,女性和老年人群更为多见。5% ~15%的甲状腺结节为甲状腺癌,受年龄、性别、放射线接触史、家族史和其他因素影响。甲状腺结节的评估重点是鉴别其良恶性。

【病因】

良性甲状腺结节的病因包括:良性腺瘤,局灶性甲状腺炎,多结节性甲状腺肿,甲状腺、甲状旁腺囊肿或甲状腺舌管囊肿,单叶甲状腺发育不全导致对侧叶增生,手术后或^{131}I治疗后甲状腺残余组织的瘢痕和增生等。

【临床表现】

甲状腺结节是甲状腺内的独立病灶。这个病灶可以触及,或者在超声检查下发现其有区别于周边组织。但是,超声检查未能证实的结节,即使可以触及,也不能诊断为甲状腺结节。

未触及的结节与可以触及的相同大小的结节具有同等的恶性危险。主要对直径超过1cm的结节做进一步检查,因为这样的结节甲状腺癌可能性增大。对于直径<1cm的结节,如果超声检查有癌性征象、有头颈部放射治疗史或甲状腺癌家族史时也要进一步检查。

绝大部分的甲状腺结节并无临床症状。体格检查集中于甲状腺和颈部淋巴结。下述病史和体格检查结果是甲状腺癌的危险因素:①童年期头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触史;②全身放射治疗史;③有甲状腺癌的既往史或家族史;④男性;⑤结节生长迅速;⑥伴持续性声音嘶哑、发音困难;⑦伴吞咽困难或呼吸困难;⑧结节形状不规则、与周围组织粘连固定;⑨伴颈部淋巴结病理性肿大。

【实验室和其他检查】

(一)血清TSH

如果TSH减低,提示结节可能自主分泌过多甲状腺激素。应进一步做甲状腺核素扫描,检查结节是否具有自主功能("热"结节),如是,则提示结节为恶性的可能性极小,细胞学检查可不作为必需。如果血清TSH增高,应进一步检测甲状腺自身抗体并推荐甲状腺细针抽吸细胞学检查。

(二)甲状腺超声

甲状腺超声是确诊甲状腺结节的首选检查。它可确定甲状腺结节的大小、数量、位置、质地(实性或囊性)、形状、边界、包膜、钙化、血供和与周围组织的关系等情况,同时评估颈部区域有无淋巴结和淋巴结的大小、形态和结构特点。以下超声征象提示甲状腺癌的可能性大:①实性低回声结节;②结节内血供丰富(TSH正常情况下);③结节形态和边缘不规则,晕圈缺如;④微小钙化,针尖样弥散分布或簇状分布的钙化;⑤同时伴有颈部淋巴结超声影像异常。

(三)甲状腺核素扫描

经典使用的核素是^{131}I和$^{99m}TcO_4$。根据甲状腺结节摄取核素的多寡,划分为"热结节"、"温结节"和"冷结节"。良性结节和甲状腺癌均可表现为"冷"或"凉结节",所以核素扫描对甲状腺结节的良、恶性鉴别诊断价值不大,仅对甲状腺自主高功能腺瘤("热结节")有诊断价值。后者

笔记

表现为结节区浓聚核素，结节外周和对侧甲状腺无显像，这类结节几乎都是良性的。

（四）血清甲状腺球蛋白（Tg）

Tg 在许多甲状腺疾病时升高，诊断甲状腺癌缺乏特异性和敏感性。

（五）血清降钙素（calcitonin）

该指标可以在疾病早期诊断甲状腺 C 细胞异常增生和甲状腺髓样癌。

（六）甲状腺细针抽吸细胞学检查（FNAC）

术前通过 FNAC 诊断甲状腺癌的敏感度为 83%，特异度为 92%，假阴性率和假阳性率均为 5% 左右。操作者和病理诊断医师的经验对 FNAC 的诊断准确性有很大影响。根据国际相关标准及国内相关报道，FNAC 结果可分为以下五类：取材无法诊断或不满意、良性、不确定、可疑恶性和恶性。多结节甲状腺肿与单发结节具有相同的恶性风险，此时应在超声引导下选择具有癌性征象的结节进行 FNAC。需注意，FNAC 无法区分甲状腺滤泡状癌和滤泡细胞腺瘤。

【诊断】

甲状腺结节的诊断主要依靠甲状腺超声。触诊发现的甲状腺结节也需通过甲状腺超声证实。进一步需结合病史、临床表现特点和辅助检查对结节的良恶性进行评估。

【治疗】

对临床高度疑似恶性和经过 FNAC 确定为可疑恶性或恶性的结节，需进行手术治疗。对确定为良性的结节，有研究表明左甲状腺素治疗可通过抑制血清 TSH 水平而使结节缩小，但仅在碘缺乏地区有效；具有自主功能的“热结节”可采用放射性碘治疗；结节出现压迫症状、位于胸骨后或纵隔内或合并甲状腺癌高危因素等情况下，可考虑手术切除。

对良性甲状腺结节需要随访。如果临床或超声出现可疑恶性征象或结节体积增大超过 50%，应重复超声引导下 FNAC。

第二节 分化型甲状腺癌

甲状腺癌（thyroid cancer）占所有恶性肿瘤的 1%。近年来发病有上升的趋势，美国报告甲状腺癌占女性恶性肿瘤的 5%，位次上升为第五位。我国学者报告，女性甲状腺癌的患病率是 10.16/10 万，位次为女性恶性肿瘤的第七位。甲状腺癌可以分类为分化型和未分化型。分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer，DTC）又可以分类为乳头状甲状腺癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）和滤泡状甲状腺癌（follicular thyroid carcinoma，FTC），两者合计占全部甲状腺癌的 90% 以上。另有甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC）约占 5%，未分化型甲状腺癌仅占约 3%。本节重点介绍 DTC。

【病理】

（一）乳头状甲状腺癌（PTC）

生长缓慢，恶性度较低。病灶可以侵袭至甲状腺以外和转移至局部淋巴结。显微镜下可见分化良好的柱状上皮呈乳头状突起，细胞核增大、变淡，含有清晰的核内包涵体。部分病例可有嗜酸性细胞质（Hurthle cell）。40% 的病例可见同心圆的钙盐沉积（psammoma body），是本癌的诊断特征之一。

（二）滤泡状甲状腺癌（FTC）

其病理特征是存在小的滤泡，但是滤泡内没有胶质。FTC 与滤泡状腺瘤不易区别，仅能够依靠侵入包膜和血管来区分。显微镜下，有的组织形态正常，有的部位仅见到核分裂，常可以见到侵入血管和附近组织。与 PTC 相比，较少经淋巴结转移，易通过血行向骨和肺等远处转移。

【临床表现】

笔记

DTC 在临床上最常见的表现是甲状腺结节。许多患者没有明显的临床症状，仅是在体检中

偶然发现。少数情况下，DTC 以颈部淋巴结病理性肿大或远处转移癌为首发表现。

对于甲状腺结节患者而言，一些病史、临床表现和辅助检查特点提示其结节为 DTC 的风险增高（详见本章第一节）。

【诊断】

本病术前诊断最准确的手段是 FANC。同时必须做颈部超声评估，注意是否存在颈部淋巴结转移，这有助于外科医生决定术式。CT、MRI 和 PET 检查对于诊断意义不大，但对体积大、生长迅速或侵入性的肿瘤可以估计甲状腺外组织器官被累及的情况。血清甲状腺球蛋白（Tg）主要用于术后肿瘤复发的监测，术前测定意义不大。

【治疗】

DTC 的治疗主要包括：手术治疗、术后放射性^{131}I（RAI）治疗和甲状腺激素抑制 TSH 治疗（TSH 抑制治疗）。

（一）手术治疗的原则

DTC 的手术治疗在外科学教材有关章节讨论。

2012 年《中国甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》（简称《指南》）推荐：对 DTC，可选择性应用全/近全甲状腺切除术或甲状腺腺叶+峡部切除术。术中在有效保留甲状旁腺和喉返神经的情况下，行病灶同侧中央区淋巴结清扫术；对临床颈部非中央区淋巴结转移的 DTC 患者，行侧颈区淋巴结清扫术；对部分临床颈部中央区淋巴结转移的 DTC 患者，行择区性颈淋巴结清扫术。所有 DTC 患者均应进行术后 AJCC TNM 分期和复发危险度低、中、高危分层，以助于预测患者预后、指导个体化的术后治疗和随访方案、交流患者医疗信息。按照良性甲状腺疾病手术，但术后病理诊断为 DTC 者，应根据肿瘤的 TNM 分期和复发危险度分层、再次手术的风险、随访的便利性、患者的意愿和依从性等因素，进行综合分析，确定是否再次手术。

《指南》中将 DTC 的复发风险分层划分为：①低危组。符合以下全部条件者：无局部或远处转移；所有肉眼可见的肿瘤均被彻底清除；肿瘤没有侵犯周围组织；肿瘤不是侵袭型的组织学亚型，并且没有血管侵犯；如果行^{131}I 治疗后全身显像，甲状腺床以外没有发现^{131}I 摄取。②中危组。符合以下任一条件者：初次手术后病理检查可在镜下发现肿瘤有甲状腺周围软组织侵犯；有颈淋巴结转移或行^{131}I 治疗后全身显像发现有异常^{131}I 摄取；肿瘤为侵袭型的组织学类型，或有血管侵犯。③高危组。符合以下任一条件者：肉眼下可见肿瘤侵犯周围组织或器官；肿瘤未能完整切除，术中有残留；伴有远处转移；全甲状腺切除后，血清 Tg 水平仍较高；有甲状腺癌家族史。

（二）术后 RAI 治疗

DTC 往往保留部分正常甲状腺细胞的特征，包括摄碘和合成 Tg，甚至可以合成甲状腺激素。DTC 仍能够摄碘的特征是 RAI 治疗的基础。

RAI 治疗的主要目的包括：清除所有术后残留的正常甲状腺组织，利于进一步通过 RAI 清除转移病灶，也利于在随访中通过血清 Tg 和^{131}I 全身显像（whole body scan，WBS）监测疾病进展；清除具有摄碘功能的 DTC 残余病灶和转移灶。《指南》提出：总体来说，除所有癌灶均<1cm 且无腺外浸润、无淋巴结和远处转移的 DTC 外，均可考虑术后 RAI 治疗。

为了提高 DTC 摄碘能力从而增加疗效，RAI 治疗前需低碘饮食，并将血清 TSH 升高到>30mU/L。升高 TSH 的方法有两种：一是暂停服用甲状腺激素制剂（停用 T_3 2 周，或停用 L-T_4 至少 2～3 周），二是注射人重组 TSH（rhTSH）。

RAI 治疗后可进行 WBS（Rx-WBS），由于治疗用的^{131}I 剂量较大（30～200mCi），所以在此项检查中，可能发现 RAI 治疗前应用 2～5mCi ^{131}I 所做的诊断性 WBS（Dx-WBS）中不能显示的 DTC 转移灶。

（三）TSH 抑制治疗

DTC 术后要长期接受甲状腺激素抑制 TSH 的治疗，主要应用 L-T_4。治疗目的是：①满足机

笔记

体对甲状腺激素的生理需求;②DTC 细胞表面表达 TSH 受体,对 TSH 刺激发生反应,使用超生理剂量的甲状腺激素来抑制血清 TSH 水平,可以减少肿瘤复发的危险。

超生理剂量甲状腺激素治疗的副作用包括导致外源性亚临床甲亢,诱发或加重缺血性心脏病、心房颤动和绝经后妇女的骨质疏松。因此,应用甲状腺激素进行 TSH 抑制治疗时,应评估 DTC 复发或致死的风险和 L-T_4 治疗的副作用风险,权衡利弊后制定 TSH 抑制治疗的个体化目标。一般来说,如果 DTC 的复发风险为高危,血清 TSH 宜尽量维持在 0.1mU/L 以下;复发风险为低危者,术后 1 年内血清 TSH 宜抑制在正常参考范围下限,之后维持在 2.0mU/L 以下 5～10 年。

TSH 抑制治疗的起始用量因患者年龄和伴发疾病情况而异。L-T_4 剂量调整阶段,每 4 周左右测定 TSH,达标后 1 年内每 2～3 个月、2 年内每 3～6 个月、5 年内每 6～12 个月复查甲状腺功能,以确定 TSH 维持于目标范围。

【肿瘤复发和转移的监测】

约 30% 的 DTC 患者会出现复发或转移,其中 2/3 发生于手术后的 10 年内,有术后复发并有远处转移者预后较差。因此,需要对 DTC 患者进行长期随访,监测肿瘤的复发和转移。

对于经手术和 ^{131}I 治疗后的 DTC 患者,血清 Tg 对于监测 DTC 的复发和转移具有高敏感性和特异性。随访中的血清 Tg 测定包括基础 Tg 测定(TSH 抑制状态下)和 TSH 刺激后(TSH>30mU/L)的 Tg 测定。TSH 是正常甲状腺细胞或 DTC 细胞产生和释放 Tg 的最重要的刺激因子。TSH 抑制状态下,肿瘤细胞分泌 Tg 的能力也会受到抑制。为更准确地反映病情,可通过停用 L-T_4 或应用 rhTSH 的方法,使血清 TSH 水平升高至>30mU/L,之后再行 Tg 检测,即 TSH 刺激后的 Tg 测定。考虑存在肿瘤复发和转移的 Tg 切点值是基础 Tg 1ng/mL;TSH 刺激后的 Tg 2ng/mL。对血清 Tg 的长期随访宜从 ^{131}I 治疗后 6 个月起始,此时应检测基础 Tg 或 TSH 刺激后的 Tg。^{131}I 治疗后 12 个月,宜测定 TSH 刺激后的 Tg。之后可根据 DTC 患者的复发危险度,选择性应用血清基础 Tg 或 TSH 刺激后的 Tg 检测。检测 Tg 时需同时测定 TgAb,因 25% 的 DTC 患者可存在 TgAb,而 TgAb 可以假性降低 Tg 测定值,影响通过 Tg 监测病情的准确性。

颈部超声检查也是随访中监测肿瘤局部复发和颈部淋巴结转移的重要手段。

当 DTC 患者在长期随访中发现 Tg 逐步升高或可疑复发,可考虑行 Dx-WBS 检查。行此项检查前,需通过停用甲状腺激素或注射 rhTSH 将血清 TSH 水平升高至>30mU/L。

当怀疑 DTC 复发、局部或远处转移时,可考虑施行 CT、MRI 或 PET 检查。

判断无肿瘤组织残留的标准:患者行全/近全甲状腺切除术,加之 ^{131}I 治疗后,有下述的检查结果:①没有肿瘤存在的临床证据;②没有肿瘤存在的影像学证据;③RAI 治疗后的 Rx-WBS 没有发现甲状腺床和床外组织摄取 ^{131}I;④TSH 抑制状态下和 TSH 刺激后,在无 TgAb 干扰时,测不到血清 Tg(一般为 Tg<1ng/mL)。

(滕卫平)

笔记



第十三章　库欣综合征

库欣综合征(Cushing syndrome,Cushing 综合征)为各种病因造成肾上腺分泌过多糖皮质激素(主要是皮质醇)所致病症的总称,其中最多见者为垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌亢进所引起的临床类型,称为库欣病(Cushing 病,Cushing disease)。

库欣综合征的病因分类如下。

1. 依赖 ACTH 的库欣综合征　包括:①库欣病:指垂体 ACTH 分泌过多,伴肾上腺皮质增生。垂体多有微腺瘤,少数为大腺瘤,也有未能发现肿瘤者;②异位 ACTH 综合征:系垂体以外肿瘤分泌大量 ACTH,伴肾上腺皮质增生。

2. 不依赖 ACTH 的综合征　包括:①肾上腺皮质腺瘤;②肾上腺皮质癌;③不依赖 ACTH 的双侧肾上腺小结节性增生,可伴或不伴 Carney 综合征;④不依赖 ACTH 的双侧肾上腺大结节性增生。

【临床表现】

库欣综合征有数种类型:①典型病例:表现为向心性肥胖、满月脸、多血质、紫纹等,多为库欣病、肾上腺腺瘤、异位 ACTH 综合征中的缓进型。②重型:主要特征为体重减轻、高血压、水肿、低血钾性碱中毒,由于癌肿所致重症,病情严重,进展迅速,摄食减少。③早期病例:以高血压为主,肥胖,向心性不够典型,全身情况较好,尿游离皮质醇明显增高。④以并发症为主就诊者,如心衰、脑卒中、病理性骨折、精神症状或肺部感染等,年龄较大,库欣综合征易被忽略。⑤周期性或间歇性:机制不清,病因难明,一部分病例可能为垂体性或异位 ACTH 性。

典型病例的表现如下。

(一) 向心性肥胖、满月脸、多血质外貌

面圆而呈暗红色,胸、腹、颈、背部脂肪甚厚。至疾病后期,因肌肉消耗,四肢显得相对瘦小。多血质与皮肤菲薄、微血管易透见有时与红细胞数、血红蛋白增多有关(皮质醇刺激骨髓红细胞增生)。

(二) 全身肌肉及神经系统

肌无力,下蹲后起立困难。常有不同程度的精神、情绪变化,如情绪不稳定、烦躁、失眠,严重者精神变态,个别可发生类偏狂。

(三) 皮肤表现

皮肤薄,微血管脆性增加,轻微损伤即可引起瘀斑。常见于下腹两侧、大腿外侧等处出现紫纹(紫红色条纹,由于肥胖、皮肤薄、蛋白分解亢进、皮肤弹性纤维断裂所致),手、脚、指(趾)甲、肛周常出现真菌感染。异位 ACTH 综合征者及较重 Cushing 病患者皮肤色素沉着、颜色加深。

(四) 心血管表现

高血压常见,与肾素-血管紧张素系统激活,对血管活性物质加压反应增强,血管舒张系统受抑制及皮质醇可作用于盐皮质激素受体等因素有关。同时,常伴有动脉硬化和肾小球动脉硬化。长期高血压可并发左心室肥大、心力衰竭和脑血管意外。由于凝血功能异常、脂代谢紊乱,易发生动静脉血栓,使心血管并发症发生率增加。

(五) 对感染抵抗力减弱

长期皮质醇分泌增多使免疫功能减弱,肺部感染多见;化脓性细菌感染不容易局限化,可发展成蜂窝织炎、菌血症、感染中毒症。患者在感染后,炎症反应往往不显著,发热不明显,易于漏

笔记

诊而造成严重后果。

（六）性功能障碍

女性患者由于肾上腺雄激素产生过多以及皮质醇对垂体促性腺激素的抑制作用，大多出现月经减少、不规则或停经；痤疮常见；明显男性化（乳房萎缩、生须、喉结增大、阴蒂肥大）者少见，如出现，要警惕肾上腺皮质癌。男性患者性欲可减退，阴茎缩小，睾丸变软。

（七）代谢障碍

大量皮质醇促进肝糖原异生，并有拮抗胰岛素的作用，减少外周组织对葡萄糖的利用，肝葡萄糖输出增加，引起糖耐量减低，部分患者出现类固醇性糖尿病。明显的低血钾性碱中毒主要见于肾上腺皮质癌和异位 ACTH 综合征。低血钾使患者乏力加重，引起肾浓缩功能障碍。部分患者因潴钠而有水肿。病程较久者出现骨质疏松，脊椎可发生压缩畸形，身材变矮。儿童患者生长发育受抑制。

【各种类型的病因及临床特点】

（一）库欣病

最常见，约占库欣综合征的70%，多见于成人，女性多于男性，儿童、青少年亦可患病。垂体病变最多见者为 ACTH 微腺瘤（直径<10mm），约见于80%库欣病患者。大部分病例在切除微腺瘤后可治愈；ACTH 微腺瘤并非完全自主性，仍可被大剂量外源性糖皮质激素抑制，也可受 CRH（促 ACTH 释放激素）兴奋。约10%患者为 ACTH 大腺瘤，伴肿瘤占位表现，可有鞍外伸展。少数为恶性肿瘤，伴远处转移。少数患者垂体无腺瘤，而呈 ACTH 细胞增生，可能原因为下丘脑功能紊乱。双侧肾上腺皮质弥漫性增生，主要是产生糖皮质激素的束状带细胞增生肥大，有时分泌雄激素的网状带细胞亦增生；一部分患者呈结节性增生。

（二）异位 ACTH 综合征

参阅本篇第十九章。

临床上可分为两型：①缓慢发展型：肿瘤恶性度较低，如类癌，病史可数年，临床表现及实验室检查类似库欣病；②迅速进展型：肿瘤恶性度高，发展快，临床不出现典型库欣综合征表现，血 ACTH，血、尿皮质醇升高特别明显。

（三）肾上腺皮质腺瘤

约占库欣综合征的15%～20%，多见于成人，男性相对较多见。腺瘤呈圆形或椭圆形，直径大多3～4cm，包膜完整。起病较缓慢，病情中等度，多毛及雄激素增多表现少见。

（四）肾上腺皮质癌

占库欣综合征5%以下，病情重，进展快。瘤体积大，直径5～6cm或更大，肿瘤浸润可穿过包膜，晚期可转移至淋巴结、肝、肺等处。呈现重度库欣综合征表现，伴显著高血压，可见低血钾、碱中毒。可同时产生雄激素，女性呈多毛、痤疮、阴蒂肥大。可有腹痛、背痛、侧腹痛，体检有时可触及肿块，转移至肝者伴肝大。

（五）原发性色素性结节性肾上腺病

表现为不依赖 ACTH 的双侧肾上腺小结节性增生。患者多为儿童或青年，一部分患者的临床表现同一般库欣综合征；另一部分为家族性，呈显性遗传，往往伴面、颈、躯干皮肤及口唇、结膜、巩膜着色斑及蓝痣，还可伴皮肤、乳房、心房黏液瘤，睾丸肿瘤，垂体生长激素瘤等，称为 Carney 综合征。患者血中 ACTH 低或测不到，大剂量地塞米松不能抑制。肾上腺体积正常或轻度增大，含许多结节，小者仅显微镜下可见，大者直径可达5mm，多为棕色或黑色，也可为黄棕色、蓝黑色。发病机制目前已知与蛋白激酶 A 的调节亚基1α（PRKARlA）发生突变有关。在多种肽类激素及神经递质的 G 蛋白偶联膜受体信号转导通路中，PRKARlA 对蛋白激酶 A 的活性起抑制性调控作用，当其发生突变时，信号转导通路被激活，于是体内多种组织出现功能增强，细胞增殖。

笔记

（六）不依赖 ACTH 的肾上腺大结节性增生

双侧肾上腺增大，含有多个直径在 5mm 以上的良性结节，一般为非色素性。垂体 CT、MRI 检查皆无异常发现。病情进展较腺瘤患者为缓。其病因现已知与 ACTH 以外的激素、神经递质的受体在肾上腺皮质细胞上异位表达有关，包括抑胃肽（GIP）、黄体生成素/绒膜促性腺激素（LH/HCG）等的受体。这些受体在被相应配体激活后使肾上腺皮质产生过量的皮质醇。受体异位表达所致的库欣综合征有一些特点，如 GIP 引起者餐后皮质醇分泌增多，而在清晨空腹时血皮质醇浓度并不高，甚而偏低；LH/HCG 所致者库欣综合征的症状在妊娠期及绝经后出现。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 临床表现　有典型症状体征者，从外观即可作出诊断，但早期的以及不典型病例，特征性症状不明显或未被重视，而以某一系统症状就医者易于漏诊。

2. 各型库欣综合征共有的糖皮质激素分泌异常　皮质醇分泌增多，失去昼夜分泌节律，且不能被小剂量地塞米松抑制。①血浆皮质醇昼夜节律，正常成人早晨 8 时均值为（276±66）nmol/L（范围 165～441nmol/L）；下午 4 时均值为（129.6±52.4）nmol/L（范围 55～248nmol/L）；午夜 12 时均值为（96.5±33.1）nmol/L（范围 55～138nmol/L）。患者血皮质醇浓度早晨高于正常，晚上不明显低于清晨（表示正常的昼夜节律消失）。②尿游离皮质醇多在 304nmol/24h 以上[正常成人尿排泄量为 130～304nmol/24h，均值为（207±44）nmol/24h]，因其能反映血中游离皮质醇水平，且少受其他色素干扰，诊断价值优。③小剂量地塞米松抑制试验：每 6 小时口服地塞米松 0.5mg，或每 8 小时服 0.75mg，连服 2 天，第二天尿 17-羟皮质类固醇不能被抑制到对照值的 50% 以下，或尿游离皮质醇不能抑制在 55nmol/24h 以下；也可采用一次口服地塞米松法：测第 1 日血浆皮质醇作为对照值，当天午夜口服地塞米松 1mg，次日晨血浆皮质醇不能抑制到对照值的 50% 以下。

（二）病因诊断

甚为重要，不同病因患者的治疗不同，需熟悉掌握上述各型的临床特点，配合影像学检查，血、尿皮质醇增高程度，血 ACTH 水平（增高或仍处于正常范围提示为 ACTH 依赖型，如明显降低则为非 ACTH 依赖型）及地塞米松抑制试验结果，往往可作出正确的病因诊断及处理。最困难者为库欣病和异位 ACTH 综合征中缓慢发展型的鉴别；需时时警惕异位 ACTH 综合征的可能性，患者血 ACTH，血、尿皮质醇增高较为明显，大剂量地塞米松抑制试验抑制作用较差。胸部病变占异位 ACTH 综合征的 60% 左右，常规摄 X 线胸片，必要时做胸部 CT 薄层（5mm）检查，如仍未发现病变做腹部影像学检查。

不同病因引起的库欣综合征的鉴别见表 7-13-1。

（三）鉴别诊断

①肥胖症患者可有高血压、糖耐量减低、月经少或闭经，腹部可有条纹（大多数为白色，有时可为淡红色，但较细）。尿游离皮质醇不高，血皮质醇昼夜节律保持正常。②酗酒兼有肝损害者可出现假性库欣综合征，包括临床症状，血、尿皮质醇分泌增高，不能被小剂量地塞米松抑制，在戒酒一周后，生化异常即消失。③抑郁症患者尿游离皮质醇、17-羟皮质类固醇、17-酮类固醇可增高，也不能被地塞米松正常地抑制，但无库欣综合征的临床表现。

【治疗】

应根据不同的病因进行相应的治疗。

（一）库欣病

1. 经蝶窦切除垂体微腺瘤为治疗本病的首选疗法。大部分患者可找到微腺瘤，摘除瘤后可治愈，少数患者手术后可复发。手术创伤小，并发症较少，术后可发生暂时性垂体-肾上腺皮质功能不足，需补充糖皮质激素，直至垂体-肾上腺功能恢复正常。

笔记

表 7-13-1 不同病因 Cushing 综合征的实验室及影像学检查鉴别诊断

	垂体性 Cushing 病	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质癌	异位 ACTH 综合征
尿 17-羟皮质类固醇	一般中度增多,约 55～83μmol/24h	同 Cushing 病	明显增高,约 110～138μmol/24h	较肾上腺癌更高
尿 17-酮皮质类固醇	中度增多,69μmol/24h 左右	可为正常或增高	明显增高,可达 173μmol/24h 以上	明显增高,173μmol/24h 以上
血、尿皮质醇	轻中度升高	轻中度升高	重度升高	较肾上腺癌更高
大剂量地塞米松抑制试验①	多数能被抑制,少数不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制,少数可被抑制
血浆 ACTH 测定	清晨略高于正常,晚上不像正常那样下降	降低	降低	明显增高,低度恶性者可轻度增高
ACTH 兴奋试验②	有反应,高于正常	约半数无反应,半数有反应	绝大多数无反应	有反应,少数异位 ACTH 分泌量特别大者无反应
低血钾性碱中毒	严重者可有	无	常有	常有
蝶鞍 X 片	小部分患者蝶鞍扩大	不扩大	不扩大	不扩大
蝶鞍区断层摄片,CT 扫描,MRI	大多示微腺瘤,少数示大腺瘤	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现
放射性碘化胆固醇肾上腺扫描	两侧肾上腺显像,增大	瘤侧显像,增大	癌侧显像,或不显影	两侧显像,增大
肾上腺超声检查,CT 扫描,MRI	两侧肾上腺增大	显示肿瘤	显示肿瘤	两侧肾上腺增大

注:①每次 2mg,每 6 小时口服 1 次,连续 2 天,第 2 天尿 17-羟皮质类固醇或尿皮质醇降至对照值的 50% 以下者,表示被抑制。②ACTH 25U,溶于 5% 葡萄糖液 500ml 中,静脉滴注 8 小时,共 2 天,正常人滴注日的尿 17-羟皮质类固醇或尿皮质醇较基础值增加 2 倍以上

2、如经蝶窦手术未能发现并摘除垂体微腺瘤或某种原因不能做垂体手术,对病情严重者,宜作一侧肾上腺全切,另一侧肾上腺大部分或全切除术,术后作激素替代治疗。术后应做垂体放疗,最好用直线加速器治疗。如不作垂体放疗,术后发生 Nelson 综合征的可能性较大,表现为皮肤黏膜色素沉着加深,血浆 ACTH 明显升高,并可出现垂体瘤或原有垂体瘤增大。

对病情较轻者以及儿童病例,可做垂体放疗,在放疗奏效之前用药物治疗,控制肾上腺皮质激素分泌过度。

3. 对垂体大腺瘤患者,需作开颅手术治疗,尽可能切除肿瘤,但往往不能完全切除。为避免复发,可在术后辅以放射治疗。

4. 影响神经递质的药物可作辅助治疗,对于催乳素升高者,可试用溴隐亭治疗。此外,还可用血清素拮抗药赛庚啶,γ-氨基丁酸促效剂丙戊酸钠治疗本病以及 Nelson 综合征,可取得一些效果。

5. 经上述治疗仍未满意奏效者可用阻滞肾上腺皮质激素合成的药物,必要时行双侧肾上腺切除术,术后激素替代治疗。

(二) 肾上腺腺瘤

笔记

手术切除可获根治,与开腹手术比较,经腹腔镜切除一侧肿瘤可加快术后的恢复。腺瘤大

多为单侧性，术后需较长期使用氢化可的松（每日约 20～30mg）或可的松（每日约 25.0～37.5mg）作替代治疗，因为长时期高皮质醇血症抑制垂体及健侧肾上腺的功能。在肾上腺功能逐渐恢复时，可的松的剂量也随之递减，大多数患者于 6 个月至 1 年或更久可逐渐停用替代治疗。

（三）肾上腺腺癌

应尽可能早期手术治疗。未能根治或已有转移者用肾上腺皮质激素合成阻滞药物治疗，减少肾上腺皮质激素的产生量。

（四）不依赖 ACTH 的小结节性或大结节性双侧肾上腺增生

行双侧肾上腺切除术，术后做激素替代治疗。

（五）异位 ACTH 综合征

应治疗原发性恶性肿瘤，视具体病情做手术、放疗和化疗。如能根治，Cushing 综合征可以缓解；如不能根治，则需要用肾上腺皮质激素合成阻滞药。

（六）阻滞肾上腺皮质激素合成的药物

①米托坦（双氯苯二氯乙烷，o，p′-DDD）：可使肾上腺皮质束状带及网状带萎缩、出血、细胞坏死，主要用于肾上腺癌。开始每天 2～6g，分 3～4 次口服，必要时可增至每日 8～10g，直到临床缓解或达到最大耐受量，以后再减少至无明显不良反应的维持量。用药期间为避免肾上腺皮质功能不足，需适当补充糖皮质激素。不良反应有食欲减退、恶心、嗜睡、眩晕、头痛、乏力等。②美替拉酮（SU 4885，metyrapone）：能抑制肾上腺皮质 11-β 羟化酶，从而抑制皮质醇的生物合成，每天 2～6g，分 3～4 次口服。不良反应可有食欲减退、恶心、呕吐等。③氨鲁米特（aminoglutethimide）：此药能抑制胆固醇转变为孕烯醇酮，故皮质激素的合成受阻，对肾上腺癌不能根治的病例有一定疗效。每日用量为 0.75～1.0g，分次口服。④酮康唑（ketoconazole）：可使皮质类固醇产生量减少，开始时每日 1000～1200mg，维持量每日 600～800mg。治疗过程中需观察肝功能，少数患者可出现严重肝功能损害。

（七）Cushing 综合征患者进行垂体或肾上腺手术前后的处理

一旦切除垂体或肾上腺病变，皮质醇分泌量锐减，有发生急性肾上腺皮质功能不全的危险，故手术前后需要妥善处理。于麻醉前静脉注射氢化可的松 100mg，以后每 6 小时 1 次 100mg，次日起剂量渐减，5～7 天可视病情改为口服生理维持剂量。剂量和疗程应根据疾病的病因、手术后临床状况及肾上腺皮质功能检查而定。

【预后】

经有效治疗后，病情可望在数月后逐渐好转，向心性肥胖等症状减轻，尿糖消失，月经恢复，甚至可受孕。精神状态也有好转，血压下降。如病程已久，肾血管已有不可逆损害者，则血压不易下降到正常。癌的疗效取决于是否早期发现及能否完全切除。腺瘤如早期切除，预后良好。Cushing 病患者治疗后的疗效不一，应定期观察有无复发，或有无肾上腺皮质功能不足。如患者皮肤色素沉着逐渐增深，提示有 Nelson 综合征的可能性。

（宁　光）

笔记



第十四章　原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)简称原醛症,是由肾上腺皮质病变致醛固酮分泌增多并导致水、钠潴留及体液容量扩增继而血压升高并抑制肾素-血管紧张素系统所致。以往认为其患病率约占高血压患者的0.4%～2.0%,近年发现在高血压患者中原发性醛固酮增多症患病率为10%左右。

【病因分类】

(一) 醛固酮瘤

又称Conn综合征,多见,大多为一侧腺瘤,直径大多介于1～2cm。患者血浆醛固酮浓度与血浆ACTH的昼夜节律平行,而对血浆肾素的变化无明显反应。少数腺瘤患者对站立位所致肾素升高呈醛固酮增多,称为肾素反应性腺瘤。

(二) 特发性醛固酮增多症(简称特醛症)

亦多见。双侧肾上腺球状带增生,有时伴结节。病因可能与对血管紧张素Ⅱ的敏感性增强有关,血管紧张素转换酶抑制剂可使患者醛固酮分泌减少,高血压、低血钾改善。少数患者双侧肾上腺结节样增生,对肾素-血管紧张素系统的兴奋性试验(如直立体位,限钠摄入,注射利尿药等)及抑制性试验(如高钠负荷等)均无反应,称为原发性肾上腺增生所致原醛症。

(三) 糖皮质激素可治性醛固酮增多症(GRA)

多于青少年期起病,可为家族性,以常染色体显性方式遗传,也可为散发性,肾上腺呈大、小结节性增生,其血浆醛固酮浓度与ACTH的昼夜节律平行,用生理替代性的糖皮质激素数周后可使醛固酮分泌量、血压、血钾恢复正常。发病机制为:正常时醛固酮合成酶基因在肾上腺球状带表达,受血管紧张素Ⅱ调控,11β-羟化酶在束状带表达,受ACTH调控。在GRA中,11β-羟化酶基因5′端调控序列和醛固酮合成酶基因的编码序列融合形成一嵌合基因,此基因产物具有醛固酮合成酶活性,在束状带表达,受ACTH而不受血管紧张素Ⅱ调控。

(四) 醛固酮癌

少见,为分泌大量醛固酮的肾上腺皮质癌,往往还分泌糖皮质激素、雄激素。组织学上与腺瘤鉴别较为困难,肿瘤体积大,直径多在5cm以上,切面常显示出血、坏死、CT或超声常见钙化。

(五) 异位醛固酮分泌性腺瘤或腺癌

极罕见,可发生于肾内的肾上腺残余组织或卵巢内。

【病理生理】

过量醛固酮引起潴钠、排钾,细胞外液扩张,血容量增多,血管壁内及血循环钠离子浓度增加,血管对去甲肾上腺素的反应加强等原因引起高血压。细胞外液扩张,引起体内排钠系统的反应,肾近曲小管重吸收钠减少,心钠肽分泌增多,从而使钠代谢达到近于平衡的状态,此种情况称为对盐皮质激素的"脱逸"现象。大量失钾引起一系列神经、肌肉、心脏及肾的功能障碍。细胞内钾离子丢失后,钠、氢离子增加,细胞内pH下降,细胞外液氢离子减少,pH上升呈碱血症。碱中毒时细胞外液游离钙减少,加上醛固酮促进尿镁排出,故可出现肢端麻木和手足搐搦。醛固酮还可直接作用于心血管系统,对心脏结构和功能有不良影响。

【临床表现】

原醛症的发展可分为以下阶段:①早期:仅有高血压,无低血钾症状,醛固酮分泌增多及肾素系统受抑制,导致血浆醛固酮/肾素比值上升;②高血压,轻度钾缺乏期:血钾轻度下降或呈间

笔记

歇性低血钾或在某种诱因下（如用利尿药）出现低血钾；③高血压，严重钾缺乏期。主要临床表现如下。

（一）高血压

为最常出现的症状，随着病情进展，血压渐高，对常用降血压药效果不及一般原发性高血压，部分患者可呈难治性高血压，出现心血管病变、脑卒中。

（二）神经肌肉功能障碍

①肌无力及周期性瘫痪：血钾愈低，肌肉受累愈重。常见诱因为劳累，或服用氢氯噻嗪、呋塞米等促进排钾的利尿药。麻痹多累及下肢，严重时累及四肢，甚而出现呼吸、吞咽困难。②肢端麻木，手足搐搦：在低钾严重时，由于神经肌肉应激性降低，手足搐搦可较轻或不出现，而在补钾后，手足搐搦变得明显。

（三）肾脏表现

①慢性失钾致肾小管上皮细胞呈空泡变性，浓缩功能减退，伴多尿，尤其夜尿多，继发口渴、多饮；②常易并发尿路感染；③尿蛋白增多，少数发生肾功能减退。

（四）心脏表现

①心电图呈低血钾图形：QT 间期延长，T 波增宽、降低或倒置，U 波明显，T、U 波相连成驼峰状；②心律失常：较常见者为阵发性室上性心动过速，最严重时可发生心室颤动。

（五）其他表现

儿童患者有生长发育障碍，与长期缺钾等代谢紊乱有关。缺钾时胰岛素的释放减少，作用减弱，可出现糖耐量减低。

【实验室检查】

（一）血、尿生化检查

①低血钾：一般在 2～3mmol/L，严重者更低。低血钾往往呈持续性，也可为间歇性。早期患者血钾正常。②高血钠：血钠一般在正常高限或略高于正常。③碱血症：血 pH 和 CO_2结合力为正常高限或略高于正常。④尿钾高：在低血钾条件下（低于 3.5mmol/L），尿钾仍在 25mmol/24h 以上。

（二）尿液检查

①尿 pH 为中性或偏碱性；②尿比重较为固定而减低，往往在 1.010～1.018 之间，少数患者呈低渗尿；③部分患者有蛋白尿，少数发生肾功能减退。

（三）醛固酮测定

血浆醛固酮浓度及尿醛固酮排出量受体位及钠摄入量的影响，立位及低钠时升高。原醛症中血浆、尿醛固酮皆增高。正常成人参考值：血浆醛固酮卧位时 50～250pmol/L，立位时 80～970pmol/L（血浆醛固酮 pmol/L 换算成 ng/dl 时除以 27.7）；尿醛固酮于钠摄入量正常时为 6.4～86nmol/d，低钠摄入时为 47～122nmol/d，高钠摄入时为 0～13.9nmol/d。原醛症伴严重低血钾者，醛固酮分泌受抑制，血、尿醛固酮增高可不太严重，而在补钾后，醛固酮增多更为明显。

（四）肾素、血管紧张素Ⅱ测定

患者血浆肾素、血管紧张素Ⅱ基础值降低，有时在可测范围之下。正常参考值前者为（0.55±0.09）pg/（ml · h），后者为（26.0±1.9）pg/ml。经肌内注射呋塞米（0.7mg/kg 体重）并在取立位 2 小时后，正常人血浆肾素、血管紧张素Ⅱ较基础值增加数倍，兴奋参考值分别为（3.48±0.52）pg/（ml · h）及（45.0±6.2）pg/ml。原醛症患者兴奋值较基础值只有轻微增加或无反应。醛固酮瘤患者肾素、血管紧张素受抑制程度较特发性原醛症更显著。血醛固酮水平增高而肾素、血管紧张素Ⅱ水平降低为原醛症的特点，血浆醛固酮（ng/dl）/血浆肾素活性[ng/（ml · h）]比值大于 30 提示有原醛症的可能性，大于 50 具有诊断意义。

笔记

【诊断与病因诊断】

高血压及低血钾的患者，血浆及尿醛固酮高，而血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ降低，螺内酯能纠正电解质代谢紊乱并降低高血压，则诊断可成立。须进一步明确病因，主要鉴别醛固酮瘤及特发性原醛症，也需考虑少见的病因。醛固酮瘤一般较特醛症者为重，低血钾、碱中毒更为明显，血、尿醛固酮更高。

（一）动态试验（主要用于鉴别醛固酮瘤与特醛症）

上午直立位前后血浆醛固酮浓度变化：正常人在隔夜卧床，上午8时测血浆醛固酮，继而保持卧位到中午12时，血浆醛固酮浓度下降，和血浆ACTH、皮质醇浓度的下降相一致；如取立位时，则血浆醛固酮上升，这是由于站立后肾素-血管紧张素升高的作用超过ACTH的影响。特醛症患者在上午8时至12时取立位时血浆醛固酮上升明显，并超过正常人，主要由于患者站立后血浆肾素有轻度升高，加上此型对血管紧张素的敏感性增强所致；醛固酮瘤患者在此条件下，血浆醛固酮不上升，反而下降，这是因为患者肾素-血管紧张素系统受抑制更重，立位后也不能升高，而血浆ACTH浓度下降的影响更为明显。

（二）影像学检查

可协助鉴别肾上腺腺瘤与增生，并可确定腺瘤的部位。肿瘤体积较大，直径达5cm或更大者，提示肾上腺癌。

1. 肾上腺B型超声检查 对直径大于1.3cm的醛固酮瘤可显示出来，小腺瘤则难以和特发性增生相鉴别。

2. 肾上腺CT和MRI 高分辨率的CT可检出小至直径为5mm的肿瘤，但较小的肿瘤如果完全被正常组织所包围时，则检出较为困难。特醛症在CT扫描时表现为正常或双侧弥漫性增大。MRI也可用于醛固酮瘤的定位诊断，有认为MRI对醛固酮瘤检出的敏感性较CT高，但特异性较CT低。

（三）肾上腺静脉血激素测定

如上述方法皆不能确定病因，可行肾上腺静脉导管术，采双侧肾上腺静脉血测定醛固酮/皮质醇比值，此法有助于确定单侧或双侧肾上腺醛固酮分泌过多。

【鉴别诊断】

对于有高血压、低血钾的患者，鉴别诊断至为重要，误诊将导致错误的治疗。需加以鉴别的疾病有以下数类。

（一）非醛固酮所致盐皮质激素过多综合征

患者呈高血压、低血钾性碱中毒，肾素-血管紧张素系统受抑制，但血、尿醛固酮不高，反而降低。按病因可再分为2组。

1. 真性盐皮质激素过多综合征 患者因合成肾上腺皮质激素酶系缺陷，导致产生大量具盐皮质激素活性的类固醇（去氧皮质酮DOC）。应采用糖皮质激素补充治疗。

（1）17-羟化酶缺陷：出现以下生化及临床异常：①性激素（雄激素及雌激素）的合成受阻，于女性（核型为46，XX者）引起性幼稚症，于男性（核型为46，XY者）引起假两性畸形。②糖皮质激素合成受阻，血、尿皮质醇低，血17-羟孕酮低，血ACTH升高。③盐皮质激素合成途径亢进，伴孕酮、DOC、皮质酮升高，引起潴钠、排钾、高血压、高血容量，抑制肾素-血管紧张素活性，导致醛固酮合成减少。

（2）11β-羟化酶缺陷：引起以下生化及临床症状：①血、尿皮质醇低，ACTH高。②雄激素合成被兴奋，男性呈不完全性性早熟，伴生殖器增大；女性出现不同程度男性化，呈假两性畸形。③11β-羟化酶阻滞部位前的类固醇：DOC产生增多，造成盐皮质激素过多综合征。

上述两种酶系缺陷皆伴有双侧肾上腺增大，可被误诊为增生型醛固酮增多症，甚至有误行肾上腺切除术者。

笔记

2. 表象性盐皮质激素过多综合征(appatent mineralocorticoid excess,AME)　其病因为先天性11β-羟类固醇脱氢酶(11β-HSD)缺陷。表现为严重高血压,低血钾性碱中毒,多见于儿童和青年人。可发生抗维生素D的佝偻病,此由于盐皮质激素活性所致高尿钙。此病用螺内酯治疗有效,但此药的抗雄激素及抗孕激素作用限制了其长期应用,尤其是儿童、少年患者。用地塞米松部分患者可奏效。糖皮质激素受体(GR)与盐皮质激素受体(MR)的结构相近,皮质醇可与MR结合,并使之激活,但在正常时,于肾小管上皮细胞处11-β-HSD使皮质醇转变为皮质素而失去活性。而在AME中,11β-HSD有缺陷,皮质醇得以作用于MR,引起盐皮质激素过多的临床表现。患者尿17-羟及游离皮质醇排出量远较正常为低,但血浆皮质醇正常,这是由于皮质醇的灭活、清除减慢,每日分泌量减少。此外,尿中皮质素代谢物/皮质醇代谢物比值降低。

(二) Liddle综合征

此为一常染色体显性遗传疾病,患者高血压、肾素受抑制,但醛固酮低,并常伴低血钾,用螺内酯无效,表明病因非盐皮质激素过多。阻止肾小管上皮细胞重吸收钠并排泄钾的药物,如阿米洛利、氨苯蝶啶可纠正低血钾,降低血压。此症的病因为上皮细胞钠通道异常,突变使通道处于激活状态,导致钠重吸收过多及体液容量扩张。

(三) 伴高血压、低血钾的继发性醛固酮增多症

肾素活性过高所致继发性醛固酮增多症可伴高血压、低血钾,需与原醛症鉴别。肾素过多症又可分为原发性或继发性。原发性者由分泌肾素肿瘤所引起,继发性者因肾缺血所致。

1. 分泌肾素的肿瘤　多见于青年人,高血压、低血钾皆甚为严重,血浆肾素活性特高。肿瘤可分为两类:①肾小球旁细胞肿瘤;②Wilms瘤及卵巢肿瘤。

2. 继发性肾素增高所致继发性醛固酮增多　包括:①高血压病的恶性型,肾普遍缺血,伴肾素水平增高,部分患者可呈低血钾,血压高,进展快,常有氮质血症或尿毒症。一般无碱中毒,由于肾功能不良,可有酸中毒。②肾动脉狭窄所致高血压,进展快,血压高,在上腹中部或肋脊角区可闻及血管杂音。由全身性、多发性大动脉炎所致者,可在颈部、腋部听到血管杂音,或一侧桡动脉搏动减弱或不能触及。放射性核素肾图示患者肾功能异常。肾动脉造影可确诊。③一侧肾萎缩,也可引起严重高血压及低血钾。

【治疗】

醛固酮瘤的根治方法为手术切除。特发性增生者手术效果差,应采用药物治疗。有时难以确定为腺瘤或特发性增生,可先用药物治疗,继续观察,定期作影像学检查,有时原来未能发现的小腺瘤,在随访过程中可显现出来。

(一) 手术治疗

切除醛固酮腺瘤。术前宜用低盐饮食、螺内酯作准备,以纠正低血钾,并减轻高血压。每日螺内酯120~240mg,分次口服,待血钾正常,血压下降后,减至维持量时,即进行手术。术中静脉滴注氢化可的松100~300mg,术后逐步递减,约一周后停药。腺瘤手术效果较好,术后电解质紊乱得以纠正,多尿、多饮症状消失,大部分患者血压降至正常,其余患者血压也有所下降。

(二) 药物治疗

对于不能手术的肿瘤患者以及特发性增生型患者,用螺内酯治疗,用法同手术前准备。长期应用螺内酯可出现男子乳腺发育、阳痿,女子月经不调等不良反应,可改为氨苯蝶啶或阿米洛利,以助排钠潴钾。必要时加用降血压药物。

钙拮抗药可使一部分原醛症患者醛固酮产生量减少,血钾和血压恢复正常,因为醛固酮的合成需要钙的参与。对特醛症患者,血管紧张素转换酶抑制剂也可奏效。

对GRA,可用糖皮质激素治疗,通常成人用地塞米松每日0.5~1mg,用药后3~4周症状缓

笔记

解，一般血钾上升较快而高血压较难纠正，可加用其他降血压药治疗，如钙拮抗药等。于儿童，地塞米松的剂量约为0.05～0.1mg/(kg·d)，也可用氢化可的松12～15mg/m^2体表面积，分3次服用，后者对儿童生长发育的影响较小。

醛固酮癌预后不良，发现时往往已失去手术根治机会，化疗药物如米托坦、氨鲁米特、酮康唑等可暂时减轻醛固酮分泌过多所致的临床症状，但对病程演进无明显改善。

（宁　光）

笔记

第十五章　原发性慢性肾上腺皮质功能减退症

原发性慢性肾上腺皮质功能减退症（chronic adrenocortical hypofunction）又称 Addison 病，由于双侧肾上腺绝大部分被毁所致。继发性者由下丘脑-垂体病变引起。

【病因】

（一）感染

肾上腺结核为常见病因，常先有或同时有其他部位结核病灶如肺、肾、肠等。肾上腺被上皮样肉芽肿及干酪样坏死病变所替代，继而出现纤维化病变，肾上腺钙化常见。肾上腺真菌感染的病理过程与结核性者相近。艾滋病后期可伴有肾上腺皮质功能减退，多为隐匿性，一部分可有明显临床表现。坏死性肾上腺炎常由巨细胞病毒感染引起。严重脑膜炎球菌感染可引起急性肾上腺皮质功能减退症。严重败血症，尤其于儿童可引起肾上腺内出血伴功能减退。

（二）自身免疫性肾上腺炎

两侧肾上腺皮质被毁，呈纤维化，伴淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润，髓质一般不受毁坏。大多数患者血中可检出抗肾上腺的自身抗体。近半数患者伴其他器官特异性自身免疫病，称为自身免疫性多内分泌腺体综合征（autoimmune polyendocrine syndrome，APS），多见于女性；而不伴其他内分泌腺病变的单一性自身免疫性肾上腺炎多见于男性。APS Ⅰ型见于儿童，主要表现为肾上腺功能减退，甲状旁腺功能减退及黏膜皮肤白念珠菌病，性腺（主要是卵巢）功能低下，偶见慢性活动性肝炎、恶性贫血。此综合征呈常染色体隐性遗传。APS Ⅱ型见于成人，主要表现为肾上腺功能减退、自身免疫性甲状腺病（慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能减退症、Graves病）、1 型糖尿病，呈显性遗传。

（三）其他较少见病因

恶性肿瘤转移，淋巴瘤，白血病浸润，淀粉样变性，双侧肾上腺切除，放射治疗破坏，肾上腺酶系抑制药如美替拉酮、氨鲁米特、酮康唑或细胞毒药物如米托坦（o，p′-DDD）的长期应用，血管栓塞等。

肾上腺脑白质营养不良症（adrenoleucodystrophy）为先天性长链脂肪酸代谢异常疾病，脂肪酸 β-氧化受阻，累及神经组织与分泌类固醇激素的细胞，致肾上腺皮质及性腺功能低下，同时出现神经损害。

【临床表现】

最具特征性者为全身皮肤色素加深，暴露处、摩擦处、乳晕、瘢痕等处尤为明显，黏膜色素沉着见于齿龈、舌部、颊黏膜等处，系垂体 ACTH、黑素细胞刺激素分泌增多所致。

其他症状包括：①神经、精神系统：乏力，淡漠，疲劳，重者嗜睡、意识模糊，可出现精神失常。②胃肠道：食欲减退，嗜咸食，胃酸过少，消化不良；有恶心、呕吐、腹泻者，提示病情加重；③心血管系统：血压降低，心脏缩小，心音低钝；可有头昏、眼花、直立性昏厥。④代谢障碍：糖异生作用减弱，肝糖原耗损，可发生低血糖症状。⑤肾：排泄水负荷的能力减弱，在大量饮水后可出现稀释性低钠血症；糖皮质激素缺乏及血容量不足时，抗利尿激素的释放增多，也是造成低血钠的原因。⑥生殖系统：女性阴毛、腋毛减少或脱落、稀疏，月经失调或闭经，但病情轻者仍可生育；男性常有性功能减退。⑦对感染、外伤等各种应激的抵抗力减弱，在发生这些情况时，可出现肾上腺危象。⑧如病因为结核且病灶活跃或伴有其他脏器活动性结核者，常有低热、盗汗等症状，体

笔记

质虚弱，消瘦更严重。本病与其他自身免疫病并存时，则伴有相应疾病的临床表现。

肾上腺危象：危象为本病急骤加重的表现。常发生于感染、创伤、手术、分娩、过劳、大量出汗、呕吐、腹泻、失水或突然中断肾上腺皮质激素治疗等应激情况下。表现为恶心、呕吐、腹痛或腹泻、严重脱水、血压降低、心率快、脉细弱、精神失常、常有高热、低血糖症、低钠血症，血钾可低可高。如不及时抢救，可发展至休克、昏迷、死亡。

【实验室检查】

（一）血液生化

可有低血钠、高血钾。脱水严重时低血钠可不明显，高血钾一般不重，如甚明显需考虑肾功能不全或其他原因。少数患者可有轻度或中度高血钙（糖皮质激素有促进肾、肠排钙作用），如有低血钙和高血磷则提示同时合并有甲状旁腺功能减退症。脱水明显时有氮质血症，可有空腹低血糖，糖耐量试验示低平曲线。

（二）血常规检查

常有正细胞正色素性贫血，少数患者合并有恶性贫血。白细胞分类示中性粒细胞减少，淋巴细胞相对增多，嗜酸性粒细胞明显增多。

（三）激素检查

1. 基础血、尿皮质醇，尿17-羟皮质类固醇测定　常降低，但也可接近正常。

2. ACTH兴奋试验　静脉滴注ACTH 25U，维持8小时，观察尿17-羟皮质类固醇和（或）血皮质醇变化，正常人在兴奋第一天较对照日增加1～2倍，第二天增加1.5～2.5倍。快速法适用于病情较危急，需立即确诊，补充糖皮质激素的患者。在静注人工合成ACTH（1-24）0.25mg前及后30分钟测血浆皮质醇，正常人血浆皮质醇增加276～552nmol/L。对于病情较严重，疑有肾上腺皮质功能不全者，同时用静注（或静滴）地塞米松及ACTH，在注入ACTH前、后测血浆皮质醇，如此既可进行诊断检查，又可同时开始治疗。

3. 血浆基础ACTH测定　明显增高，超过55pmol/L，常介于88～440pmol/L（正常人低于18pmol/L），而继发性肾上腺皮质功能减退者，ACTH浓度降低。

（四）影像学检查

X线摄片、CT或MRI检查于结核病患者可示肾上腺增大及钙化阴影。其他感染、出血、转移性病变在CT扫描时也示肾上腺增大，而自身免疫病所致者肾上腺不增大。

【诊断与鉴别诊断】

本病需与一些慢性消耗性疾病相鉴别。最具诊断价值者为ACTH兴奋试验，本病患者示储备功能低下，而非本病患者，经ACTH兴奋后，血、尿皮质类固醇明显上升（有时需连续兴奋2～3日）。

对于急症患者有下列情况应考虑肾上腺危象：所患疾病不太重而出现严重循环虚脱，脱水、休克、衰竭，不明原因的低血糖，难以解释的呕吐，体检时发现色素沉着、白斑病、体毛稀少、生殖器发育差。

【治疗】

（一）基础治疗

使患者明了疾病的性质，应终身使用肾上腺皮质激素。

1. 糖皮质激素替代治疗　根据身高、体重、性别、年龄、体力劳动强度等，确定一合适的基础量。宜模仿生理性激素分泌昼夜节律在清晨睡醒时服全日量的2/3，下午4时前服余下的1/3。于一般成人，每日剂量开始时约氢化可的松20～30mg或可的松25～37.5mg，以后可逐渐减量，约氢化可的松15～20mg或相应量的可的松。在有发热等并发症时适当加量。

2. 食盐及盐皮质激素　食盐的摄入量应充分，每日至少8～10g，如有大量出汗、腹泻时应酌情加大食盐摄入量，大部分患者在服用氢化可的松和充分摄盐下即可获满意效果。有的患者

笔记

仍感头晕、乏力、血压偏低，则需加用盐皮质激素，可每日口服9α-氟氢可的松（9α-fluorohydrocortisone），上午8时一次口服0.05～0.1mg。如有水肿、高血压、低血钾则减量。

（二）病因治疗

如有活动性结核者，应积极给予抗结核治疗。补充替代剂量的肾上腺皮质激素并不影响对结核病的控制。如病因为自身免疫病者，则应检查是否有其他腺体功能减退，如存在，则需作相应治疗。

（三）肾上腺危象治疗

为内科急症，应积极抢救。①补充液体：典型的危象患者液体损失量约达细胞外液的1/5，故于初治的第1、2日内应迅速补充生理盐水每日2000～3000ml。对于以糖皮质激素缺乏为主、脱水不甚严重者补盐水量适当减少。补充葡萄糖液以避免低血糖。②糖皮质激素：立即静注氢化可的松100mg，使血皮质醇浓度达到正常人在发生严重应激时的水平。以后每6小时加入补液中静滴100mg，第2、3天可减至每日300mg，分次静滴。如病情好转，继续减至每日200mg，继而100mg。呕吐停止，可进食者，可改为口服。③积极治疗感染及其他诱因。

（四）外科手术或其他应激时治疗

在发生严重应激时，应每天给予氢化可的松总量约300mg或更多。大多数外科手术应激为时短暂，故可在数日内逐步减量，直到维持量。较轻的短暂应激，每日给予氢化可的松100mg即可，以后按情况递减。

（宁　光）

笔记



第十六章 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma,PHEO)起源于肾上腺髓质、交感神经节或其他部位的嗜铬组织,这种瘤持续或间断地释放大量儿茶酚胺,引起持续性或阵发性高血压和多个器官功能及代谢紊乱。约10%为恶性肿瘤。本病以20~50岁最多见,男女发病率无明显差异。

【肿瘤部位及生化特征】

嗜铬细胞瘤位于肾上腺者约占80%~90%,大多为一侧性,少数为双侧性或一侧肾上腺瘤与另一侧肾上腺外瘤并存,多发性者较多见于儿童和家族性患者。肾上腺外嗜铬细胞瘤称为副神经节瘤,主要位于腹部,多在腹主动脉旁(约占10%~15%),其他少见部位为肾门、肾上极、肝门区、肝及下腔静脉之间、近胰头部位、髂窝或近髂窝血管处如卵巢内、膀胱内、直肠后等。腹外者甚少见,可位于胸内(主要在后纵隔或脊柱旁,也可在心脏内)、颈部、颅内。肾上腺外肿瘤可为多中心的,局部复发的比例较高。

肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤可产生去甲肾上腺素和肾上腺素,以前者为主,极少数只分泌肾上腺素,家族性者可以肾上腺素为主,尤其在早期、肿瘤较小时;肾上腺外的嗜铬细胞瘤,除主动脉旁嗜铬体所致者外,只产生去甲肾上腺素,不能合成肾上腺素,因为将去甲肾上腺素转变为肾上腺素的苯乙醇胺N-甲基转移酶需要高浓度的皮质醇才能激活,只有肾上腺髓质及主动脉旁嗜铬体才具备此条件。

嗜铬细胞瘤可产生多种肽类激素,其中一部分可能引起嗜铬细胞瘤中一些不典型的症状,如面部潮红(舒血管肠肽,P物质),便秘(鸦片肽,生长抑素),腹泻(血管活性肠肽、血清素、胃动素),面色苍白,血管收缩(神经肽Y)及低血压或休克(舒血管肠肽、肾上腺髓质素)等。此肿瘤还可释放嗜铬粒蛋白至血中,在血中测得此物高浓度,可协助诊断。

【临床表现】

以心血管症状为主,兼有其他系统的表现。

(一)心血管系统表现

1. 高血压 为最主要症状,有阵发性和持续性两型,持续性者亦可有阵发性加剧。

(1)阵发性高血压型:为特征性表现。发作时血压骤升,收缩压往往达200~300mmHg,舒张压亦明显升高,可达130~180mmHg(以释放去甲肾上腺素为主者更明显),伴剧烈头痛,面色苍白,大汗淋漓,心动过速(以释放肾上腺素为主者更明显),心前区及上腹部紧迫感,可有心前区疼痛、心律失常、焦虑、恐惧感、恶心、呕吐、视物模糊、复视。特别严重者可并发急性左心衰竭或脑血管意外。发作终止后,可出现面颊部及皮肤潮红、全身发热、流涎、瞳孔缩小等迷走神经兴奋症状,并可有尿量增多。诱发因素可为情绪激动、体位改变、吸烟、创伤、小便、大便、灌肠、扪压肿瘤、麻醉诱导和药物(如组胺、胍乙啶、胰升糖素、甲氧氯普胺)等。发作时间一般数分钟,长者可达1~2小时或更久。发作频繁者一日数次,少者数月一次。随着病程演进,发作渐频,时间渐长,一部分患者可发展为持续性高血压伴阵发性加剧。

(2)持续性高血压型:对高血压患者有以下情况者,要考虑嗜铬细胞瘤的可能性:对常用降压药效果不佳,但对α受体拮抗药、钙通道阻滞剂有效;伴交感神经过度兴奋(多汗、心动过速),高代谢(低热、体重降低),头痛,焦虑,烦躁,伴直立性低血压或血压波动大。如上述情况见于儿童或青年人,则更要想到本病的可能性。发生直立性低血压的原因,可能为循环血容量不足,以及维持站立位血压的反射性血管张力下降。一部分患者(往往是儿童或少年)病情发展迅速,呈急进型(恶性)高血压过程,表现为:舒张压高于130mmHg,眼底损害严重,短期内可出现视神经

笔记

萎缩，以至失明，可发生氮质血症、心力衰竭、高血压脑病。需迅速用抗肾上腺素药控制病情，并及时手术治疗。

2. 低血压、休克 本病可发生低血压，甚至休克；或出现高血压和低血压相交替的表现。这种患者还可发生急性腹痛、心前区痛、高热等，而被误诊为急腹症、急性心肌梗死或感染性休克。低血压和休克的发生可有下述原因：①肿瘤骤然发生出血、坏死，以致停止释放儿茶酚胺；②大量儿茶酚胺引起严重心律失常或心力衰竭，致心排血量锐减；③由于肿瘤主要分泌肾上腺素，兴奋肾上腺素能β受体，促使周围血管扩张；④大量儿茶酚胺使血管强烈收缩、组织缺氧、微血管通透性增加，血浆外溢，血容量减少；⑤肿瘤分泌多种扩血管物质，如舒血管肠肽、肾上腺髓质素等。

3. 心脏表现 大量儿茶酚胺可引起儿茶酚胺性心肌病，伴心律失常，如期前收缩、阵发性心动过速，甚至心室颤动。部分患者可发生心肌退行性变、坏死、炎性改变。患者可因心肌损害发生心力衰竭，或因持久性血压过高而发生心肌肥厚、心脏扩大、心力衰竭、非心源性肺水肿。心电图可出现透壁性心肌梗死图形，此种表现又可消失。

（二）代谢紊乱

1. 基础代谢增高 肾上腺素可作用于中枢神经及交感神经系统控制下的代谢过程，使患者耗氧量增加。代谢亢进可引起发热、消瘦。

2. 糖代谢紊乱 肝糖原分解加速及胰岛素分泌受抑制而肝糖异生加强，可引起血糖过度增高，糖耐量减低。

3. 脂代谢紊乱 脂肪分解加速、血游离脂肪酸增高。

4. 电解质代谢紊乱 少数患者可出现低钾血症，可能与儿茶酚胺促使K^+进入细胞内及促进肾素、醛固酮分泌有关。也可出现高钙血症，可能为肿瘤分泌甲状旁腺激素相关蛋白。

（三）其他临床表现

1. 消化系统 肠蠕动及张力减弱，可引起便秘，甚至肠扩张。儿茶酚胺可使胃肠壁内血管发生增殖性及闭塞性动脉内膜炎，可造成肠坏死、出血、穿孔。胆石症发生率较高，与儿茶酚胺使胆囊收缩减弱、Oddi 括约肌张力增强，引起胆汁潴留有关。

2. 腹部肿块 少数患者在左或右侧中上腹部可触及肿块，个别肿块可很大，扪及时应注意有可能诱发高血压。恶性嗜铬细胞瘤可转移到肝，引起肝大。

3. 泌尿系统 病程长、病情重者可发生肾功能减退。膀胱内嗜铬细胞瘤患者排尿时常引起高血压发作，可出现膀胱扩张，无痛性肉眼血尿，膀胱镜检查可作出诊断。

4. 血液系统 在大量肾上腺素作用下，血容量减少，血细胞重新分布，周围血中白细胞增多，有时红细胞也可增多。

5. 伴发其他疾病 嗜铬细胞瘤可伴发于一些因基因种系突变而致的遗传性疾病，如2型多发性内分泌腺瘤病（原癌基因 *RET* 突变）、1型多发性神经纤维瘤（抑癌基因 *NF*-1 突变）、斑痣性错构瘤病（抑瘤基因 *VHL* 突变）。遗传性嗜铬细胞瘤常为多发性，手术治疗后易复发。

【诊断与鉴别诊断】

本病的早期诊断甚为重要，肿瘤多为良性，为可治愈的继发性高血压病，切除肿瘤后大多数患者可恢复正常。而未被诊断者有巨大的潜在危险，可在药物、麻醉、分娩、手术等情况下诱发高血压危象或休克。对临床提示本病者，应做以下检查。

（一）血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定

持续性高血压型患者尿儿茶酚胺及其代谢物香草基杏仁酸（vanillyl mandelic acid，VMA）及甲氧基肾上腺素（metanephrine，MN）和甲氧基去甲肾上腺素（normetanephrine，NMN）皆升高，常在正常高限的两倍以上，其中 MN、NMN 的敏感性和特异性最高。阵发性者平时儿茶酚胺可不明显升高，而在发作后才高于正常，故需测定发作后血或尿儿茶酚胺，后者可以每毫克肌酐量或

笔记

以时间单位计排泄量。摄入咖啡、可乐类饮料及左旋多巴、拉贝洛尔(柳胺苄心定)、普萘洛尔(心得安)、四环素等药物可导致假阳性结果;休克、低血糖、高颅内压可使内源性儿茶酚胺增高。

(二)药理试验

对于持续性高血压患者,尿儿茶酚胺及代谢物明显增高,不必作药理试验。对于阵发性者,如果一直等不到发作,可考虑做胰高血糖素激发试验。给患者静注胰高血糖素1mg,注后1~3分钟内,如为本病患者,血浆儿茶酚胺增加3倍以上或升至2000pg/ml,血压上升。

(三)影像学检查

应在用α受体拮抗药控制高血压后进行。可用以下方法:①B型超声作肾上腺及肾上腺外(如心脏等处)肿瘤定位检查:对直径1cm以上的肾上腺肿瘤,阳性率较高。②CT扫描:90%以上的肿瘤可准确定位,由于瘤体出血、坏死,CT显示常呈不均质性。如未事先用α受体拮抗药控制高血压,静注造影剂有可能引起高血压发作。③MRI:其优点为不需注射造影剂,患者不暴露于放射线,可显示肿瘤与周围组织的关系及某些组织学特征,有助于鉴别嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质肿瘤,可用于孕妇。④放射性核素标记的间碘苄胍(MIBG)可被肾上腺素能囊泡浓集,故用此物作闪烁扫描可显示儿茶酚胺的肿瘤,特别适用于转移性、复发性或肾上腺外肿瘤,并可显示其他的神经内分泌瘤。⑤嗜铬细胞瘤及另一些神经内分泌瘤细胞可有生长抑素受体表达,利用放射性核素标记的生长抑素类似物奥曲肽作闪烁显像,有助于定位诊断。⑥如上述方法皆未能确定肿瘤位置,可作静脉导管术,在不同部位采血测儿茶酚胺的浓度,根据其浓度差别,可大致确定肿瘤的部位。

【治疗】

嗜铬细胞瘤手术切除前采用α受体拮抗药使血压下降,减轻心脏的负担,并使原来缩减的血管容量扩大。常用的α受体拮抗药为作用较长(半衰期36小时)的酚苄明,开始时每日口服2次,每次10mg,按需逐渐加量至血压得到控制。不良反应为直立性低血压,鼻黏膜充血。有时由于α受体被阻滞后β受体活性增强而出现心动过速和心律失常。

选择性的α受体拮抗药哌唑嗪、多沙唑嗪也可获满意效果,并可避免全部α受体拮抗的不良后果,如明显的低血压和心动过速。半衰期较短,可较灵活调节用量。起始用小剂量以避免严重的体位性低血压。哌唑嗪起始口服0.5mg或1mg,了解患者对此药的敏感性,以后按需增加,剂量介于每次2~4mg,日服2~3次。多沙唑嗪每日用量约2~8mg,控释剂每片4mg,每日1次,1~2片,必要时可加量。

当患者骤发高血压危象时,应积极抢救:立即静脉缓慢推注酚妥拉明(phentolamine,regitine)1~5mg。同时密切观察血压,当血压下降至160/100mmHg左右即停止推注,继之以10~15mg溶于5%葡萄糖生理盐水500ml中缓慢静脉滴注。也可舌下含服钙通道阻滞药硝苯地平10mg,以降低血压。

在手术治疗前,α受体拮抗药的应用一般不得少于2周,并进正常或含盐较多的饮食(心衰者除外),以使原来缩减的血容量恢复正常。虽然酚苄明作用时间较长,仍宜用到手术前一日为止,以免手术时出现血压骤升。术前β受体拮抗药不必常规应用,如患者有心动过速或心律失常则需采用。在用β受体拮抗药之前,必须先用α受体拮抗药使血压下降,如单独用β受体拮抗药,则由于阻断β受体介导的舒血管效应而使血压升高,甚而发生肺水肿,尤其是分泌肾上腺素为主的患者。

切除嗜铬细胞瘤有一定危险性,必须在富有经验的外科医师和麻醉师主持下施行。在麻醉诱导期,手术过程中,尤其在接触肿瘤时,可出现急骤血压升高和(或)心律失常。对血压骤增者,可采用速效的α受体拮抗药酚妥拉明静脉推注,继之以静滴或用硝普钠静滴。对心律失常者,可用β_2受体拮抗药或其他抗心律失常药,如利多卡因等。瘤被切除后,血压一般降至90/60mmHg。如血压低,周围循环不良,表示血容量不足,应补充适量全血或血浆,必要时也可静脉

笔记

滴注适量去甲肾上腺素，但不可用缩血管药来代替补充血容量。

嗜铬细胞瘤切除后，血压多能恢复正常，但在手术后第1周，血压仍可偏高，同时尿、血儿茶酚胺也可偏高。其原因可能为手术后的应激状态，或是患者原来体内储存的儿茶酚胺较多，因此在手术后1个月左右，根据血压状态和血、尿儿茶酚胺，方能更准确地判断治疗效果。小部分患者手术后仍有高血压，可能因合并原发性高血压，或儿茶酚胺长期增多损伤血管所致。由于嗜铬细胞瘤有可能为多发性或复发性，故术后应随访观察。

恶性嗜铬细胞瘤的治疗较困难，一般对放疗和化疗不敏感，可用抗肾上腺素药作对症治疗。链佐星（链脲霉素）治疗的效果不一。也可用酪氨酸羟化酶抑制剂 α-甲基间酪氨酸阻碍儿茶酚胺的生物合成。^{131}I-MIBG 治疗可获一定效果，用后血压可下降，儿茶酚胺的排出量减少。已发生转移的恶性嗜铬瘤的预后不一，重者在数月内死亡，少数可活10年以上，5年生存率约为45%。转移最常见的部位为骨骼、肝、淋巴结、肺，其次为脑、胸膜、肾等。

（宁　光）

笔记

第十七章　原发性甲状旁腺功能亢进症

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism)简称甲旁亢,可分为原发性、继发性和三发性3种。原发性甲状旁腺功能亢进症是由于甲状旁腺本身病变(肿瘤或增生)引起的甲状旁腺激素(PTH)合成与分泌过多,通过其对骨与肾的作用,导致血钙增高和血磷降低。主要临床表现为反复发作的肾结石、消化性溃疡、精神改变与广泛的骨吸收。继发性甲旁亢是由于各种原因所致的低钙血症刺激甲状旁腺,使之代偿性分泌过多的PTH,常见于肾功能不全、骨质软化症和小肠吸收不良等。三发性甲旁亢是在继发性甲旁亢的基础上,由于腺体受到持久和强烈的刺激,部分增生组织转变为腺瘤伴功能亢进,自主地分泌过多的PTH,主要见于肾衰竭患者。本文着重介绍原发性甲旁亢。

【病因和病理】

甲旁亢的甲状旁腺组织病理有甲状旁腺腺瘤、增生或腺癌三种。大多数病因不明。

(一) 腺瘤

约占总数的约75%~80%,绝大多数为单个腺瘤,较少有2个或以上腺瘤。6%~10%甲状旁腺腺瘤可异位于胸腺、心包或食管后。腺瘤体积一般较小,重0.5~5.0g,但也可大至10~20g。有完整的包膜,其中主要是主细胞,有时组织学上腺瘤与增生不易区分。原发甲旁亢可呈家族性发病而不伴有其他内分泌疾病,或是家族性多发性内分泌腺瘤病(MEN)的一部分。

(二) 增生

约10%~20%的病例为甲状旁腺增生,常累及所有腺体,但可以某个腺体增大为主。外形不规则,无包膜,其中主要也是主细胞。但有时增生组织周围可形成假包膜,易误认为多发性甲状旁腺腺瘤。

(三) 腺癌

甲状旁腺癌较少见,可分为功能性和非功能性。伴有功能亢进的甲状旁腺癌占原发性甲旁亢的1%~2%以下,非功能性甲状旁腺癌血清钙和PTH正常。

【病理生理】

该病主要特点是相对血钙水平而言有不适当的PTH分泌。由于甲状旁腺大量分泌PTH,使骨钙溶解释放入血,引起高钙血症,开始可为间歇性,大多数患者仅有轻度高血钙(2.7~2.8mmol/L),随后可发生较明显的高钙血症。而由于肿瘤的自主性,血钙过高不能抑制甲状旁腺PTH的分泌,故血钙持续增高。PTH可在肾促进25-(OH)D_3转化为活性更高的1,25-$(OH)_2D_3$,后者可促进肠道钙的吸收,进一步加重高钙血症。从肾小球滤过的钙增多,尿钙排出增加;同时,肾小管对无机磷再吸收减少,尿磷排出增多,血磷降低。PTH促进骨基质分解,黏蛋白、羟脯氨酸等代谢产物自尿排泄增多,形成尿路结石或肾钙盐沉着症(nephrocalcinosis),加重肾脏负荷,影响肾功能,严重时甚至发展为肾功能不全。持续增多的PTH,引起广泛骨吸收脱钙等改变,严重时可形成纤维囊性骨炎(棕色瘤)。血钙过高还可导致迁徙性钙化,如肺、胸膜、胃肠黏膜下血管内、皮肤等,如发生在肌腱与软骨,可引起关节部位疼痛。

PTH抑制肾小管重吸收碳酸氢盐,使尿液呈碱性,进一步促使肾结石的形成,同时还可引起高氯血症性酸中毒,后者使游离钙增加,加重高钙血症症状。高浓度钙离子可刺激胃泌素的分泌,胃壁细胞分泌胃酸增加,形成高胃酸性多发性胃、十二指肠溃疡;激活胰腺管内胰蛋白酶原,引起自身消化和胰腺的氧化应激反应,导致急性胰腺炎。

笔记

【临床表现】

本病发病高峰在60岁左右，15岁以下发病者罕见，女性多于男性，约2:1～4:1。本病的主要临床表现可归纳为以下几方面：

（一）高钙血症

临床表现涉及多个系统，症状的出现和轻重程度与血钙水平升高速度及患者的忍耐性有关。①中枢神经系统可出现记忆力减退，情绪不稳定，淡漠，性格改变，有时由于症状无特异性，患者可被误诊为神经症。②神经肌肉系统可出现倦怠，四肢无力，以近端肌肉为甚，可出现肌萎缩，常伴有肌电图异常。当血清钙超过3mmol/L时，容易出现明显精神症状如幻觉、狂躁，甚至昏迷。③消化系统可表现为食欲减退、腹胀、消化不良、便秘、恶心、呕吐；约5%的患者伴有急性或慢性胰腺炎发作；临床上慢性胰腺炎为甲旁亢的一个重要诊断线索，一般胰腺炎时血钙降低，如患者血钙正常或增高，应考虑有否甲旁亢存在。也可引起顽固性多发性消化性溃疡。④软组织钙化影响肌腱、软骨等处，可引起非特异性关节痛。⑤皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。

（二）骨骼系统

患者早期可出现骨痛，主要发生于腰背部、髋部、肋骨与四肢，局部有压痛。后期主要表现为纤维囊性骨炎，可出现骨骼畸形与病理性骨折，身材变矮，行走困难，甚至卧床不起。部分患者可出现骨囊肿，表现为局部骨质隆起。

（三）泌尿系统

长期高血钙可影响肾小管的浓缩功能，出现多尿、夜尿、口渴等症状，还可出现肾结石与肾实质钙化，反复发作的肾绞痛与血尿。尿路结石可诱发尿路感染或引起尿路梗阻，或进一步发展成慢性肾盂肾炎，影响肾功能。肾钙质沉着症可导致肾功能逐渐减退，最后可引起肾功能不全。

（四）其他

甲旁亢患者可有家族史，常为MEN的一部分，为常染色体显性遗传。可与垂体瘤及胰岛细胞瘤同时存在，即MEN1型。也可与嗜铬细胞瘤及甲状腺髓样癌同时存在，即MEN2A型。另外约1/3的患者属无症状型甲旁亢，或仅有一些非本病特有的症状，经检查血钙而发现。

（五）高钙危象

严重病例可出现重度高钙血症，伴明显脱水，威胁生命，应紧急处理。

【实验室及辅助检查】

（一）血

血清总钙多次超过2.75mmol/L或血清游离钙超过1.28mmol/L应视为疑似病例。如同时伴有维生素D缺乏，肾功能不全或低白蛋白血症，血清总钙可不高，但血清游离钙水平总是增高。血清磷一般降低，但在肾功能不全时血清磷可不低。血清碱性磷酸酶常增高，在骨骼病变比较显著的患者尤为明显。血氯常升高，可出现代谢性酸中毒。

（二）尿

尿钙常增加，但由于PTH降低钙的清除率，当血清钙低于2.87mmol/L时，尿钙增加可不明显。尿磷常增高，由于受饮食等因素的影响，诊断意义不如尿钙增多。尿羟脯氨酸常增加，与血清碱性磷酸酶增高一样，均提示骨骼明显受累。

（三）血清PTH测定

测定血清PTH可直接了解甲状旁腺的功能。有免疫放射法以及免疫化学发光法。全分子PTH 1-84测定是原发性甲状旁腺功能亢进症的主要诊断依据。免疫化学发光法正常范围为1～10pmol/L，平均值为3.42pmol/L。本症患者血清PTH在10pmol/L以上。血PTH水平增高结合血清钙值一起分析有利于鉴别原发性和继发性甲旁亢。

笔记

（四）X线检查

X线表现与病变的严重程度相关。典型表现为普遍性骨质疏松，弥漫性脱钙；头颅相显示毛玻璃样或颗粒状，少见局限性透亮区；指（趾）有骨膜下吸收，皮质外缘呈花边样改变；牙周膜下牙槽骨硬板消失；纤维性囊性骨炎在骨的局部形成大小不等的透亮区，长骨骨干多见。腹部平片示肾或输尿管结石、肾钙化。

（五）骨密度测定和骨超声速率检查

显示骨量丢失和骨强度减低。

【诊断与鉴别诊断】

（一）甲旁亢的定性诊断

如患者有反复发作尿路结石、骨痛，骨骼X线摄片有骨膜下皮质吸收、囊肿样变化、多发性骨折或畸形等；实验室检查有高血钙、低血磷、血清碱性磷酸酶增高、尿钙增高，诊断基本上可以确定。明确诊断尚需作血清PTH测定，并结合血清钙测定，特别在早期、无症状患者，血清PTH增高的同时伴有高钙血症是重要的诊断依据。其他原因所致血钙增高时，PTH分泌被抑制，血清PTH常降低或低于可检测范围。

（二）甲旁亢的定位诊断

定性诊断确立之后，尚需颈部超声检查、放射性核素检查如^{99m}Tc甲氧基异丁基异腈（MIBI）扫描、颈部和纵隔CT扫描等定位诊断，这对手术治疗十分重要。

（三）鉴别诊断

甲旁亢应与其他引起高钙血症的疾病作鉴别。

恶性肿瘤性高钙血症常见于：①肺、肝、乳腺和卵巢等肿瘤的溶骨性转移。②如肺癌、肾癌等分泌一种蛋白质，可与PTH受体结合，产生与PTH相似的作用，称为PTH相关蛋白（PTHrP），从而引起高钙血症与低磷血症。此类患者其血清PTH常降低或低于可检测范围，且常有原发恶性肿瘤的临床表现。但有时肿瘤部位较隐匿，尚未出现症状时即可出现高钙血症。因此，原因不明的高血钙必须除外肿瘤的可能性。

其他引起高钙血症的疾病如结节病、维生素D过量等，其血PTH正常或降低，皮质醇抑制试验可鉴别。继发性甲旁亢患者血清PTH可明显增高，但血清钙常降低，多见于慢性肾功能不全及维生素D缺乏症。长期应用噻嗪类利尿药也可引起轻度高钙血症，但停药后可恢复正常。在年轻无症状患者或血PTH仅轻度增高者，高钙血症很可能是家族性低尿钙性高钙血症，而不是甲旁亢。

此外，还应与代谢性骨病如骨质疏松症、骨质软化症、肾性骨营养不良等相鉴别。

【治疗】

有症状或有并发症的原发性甲旁亢患者，外科手术效果确切。若高钙血症极轻微，或年老、体弱不能手术，可试用药物治疗。

（一）手术探查和治疗

手术切除腺瘤是该病最佳治疗方法。如四个腺体均增大，提示为增生，则应切除三个腺体，第四个切除50%，必要时可作冷冻切片。手术时应注意是否存在异位甲状旁腺。如手术成功，血清PTH及血液和尿液中钙、磷水平异常可获得纠正。术后低钙血症者只需给予高钙饮食或口服钙剂。但在纤维囊性骨炎患者，由于“骨饥饿”可继发严重的低钙血症，或剩留的甲状旁腺血液供应发生障碍，手术后出现严重低钙血症。如血清钙持续在2mmol/L以下，可出现Chvostek征与Trousseau征，或有手足搐搦，可静脉注射10%葡萄糖酸钙10～20ml。必要时，一日内可重复2～3次，或置于5%葡萄糖溶液中静脉滴注。滴注速度取决于低钙症状的程度与对治疗的反应。如2～3天内仍不能控制症状，可加用维生素D制剂。可用骨化三醇0.25～1.0μg/d，作用快，停药后作用消失也快。如同时伴有低镁血症，应加以纠正。

笔记

（二）无症状性甲旁亢者治疗

如血清钙<3mmol/L，肾功能正常，可定期随访，如有下列情况则需手术治疗：①有骨吸收病变的X线表现或骨密度降低；②活动性尿路结石或肾功能减退；③血清钙水平≥3mmol/L；④PTH较正常增高2倍以上；⑤严重的精神病、溃疡病、胰腺炎等。

（三）西咪替丁

西咪替丁200mg口服，每6小时一次，可阻滞PTH的合成和（或）分泌，血钙可降至正常，可试用于有手术禁忌的患者、手术前准备及急性原发性甲状旁腺危象。

（四）处理高钙危象

甲旁亢患者血清钙>3.75mmol/L时，可严重威胁生命，称高钙危象，应予以紧急处理。①大量滴注生理盐水，根据失水情况每天给4～6L。大量生理盐水一方面可纠正失水，同时因多量钠从尿中排出而促使钙从尿中排出。②二膦酸盐，如帕米膦酸钠60mg，静脉滴注，用1次，或30mg每天滴注1次，连用2天。应用时以10ml注射用水稀释，加入1000ml液体（生理盐水或5%葡萄糖液）中静脉滴注。也可用唑来膦酸钠4mg静脉滴注15～30分钟，用1次。③呋塞米40～60mg静脉注射，促使尿钙排出，但同时可导致镁与钾的丧失，应适当补充，避免使用噻嗪类利尿剂。④降钙素（calcitonin）可抑制骨质吸收，2～8U/（kg·d）皮下或肌内注射。⑤血液透析或腹膜透析降低血钙，疗效显著。当血清钙降至3.25mmol/L以下时，则相对较安全。⑥糖皮质激素（氢化可的松或地塞米松）静滴或静注。

【预后】

血清钙水平是判断手术是否成功的指标。手术成功者，高钙血症和高PTH血症被纠正，不再形成新的泌尿系统结石，术后1～2周骨痛开始减轻，6～12个月症状明显改善，骨结构修复需1～2年或更久。

（秦贵军）

笔记



第十八章 甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism)简称甲旁减,是指甲状旁腺素(PTH)分泌过少和(或)效应不足而引起的一组临床综合征。其临床特点是手足搐搦、癫痫样发作、低钙血症和高磷血症。临床常见类型有特发性甲旁减、继发性甲旁减、低血镁性甲旁减和新生儿甲旁减,少见类型包括假性甲旁减等。长期口服钙剂和维生素 D 制剂可使病情得到控制。

【病因及发病机制】

PTH 生成减少、分泌受抑制或 PTH 作用障碍三者中任何一个环节的障碍均可引起甲旁减。

(一) PTH 生成减少

有继发性和特发性两种原因。前者主要是由于甲状腺或颈部手术误将甲状旁腺切除或损伤所致,也可因甲状旁腺手术或颈部放射治疗而引起。特发性甲旁减以儿童多见,少见于成人,其病因未明,从症状发生到确诊常历时数年,于确诊时甲状旁腺功能已基本丧失。可能与自身免疫有关。患者血中可检出甲状旁腺抗体,并可伴有肾上腺皮质、甲状腺或胃壁细胞抗体。还可伴有其他自身免疫病如原发性甲状腺功能减退症、恶性贫血、特发性肾上腺皮质萎缩所致的 Addison 病等。家族性甲旁减可有家族史,伴有 X 连锁隐性遗传或常染色体隐性或显性遗传。

(二) PTH 分泌受抑制

严重低镁血症可暂时性抑制 PTH 分泌,引起可逆性的甲旁减,因为镁离子为释放 PTH 所必需。缺镁时,血清 PTH 明显降低或低于可检测范围。补充镁后,血清 PTH 立即增加。低镁血症还可影响 PTH 对周围组织的作用。

(三) PTH 作用障碍

由于 PTH 受体或受体后缺陷,使 PTH 对其靶器官(骨、肾)组织细胞的作用受阻,从而导致 PTH 抵抗,致甲状旁腺增生和 PTH 分泌增多,称为假性甲旁减。本病为一种遗传性疾病。

【病理生理】

低血钙和高血磷是甲旁减的临床生化特征。由于 PTH 缺乏,可导致:①破骨作用减弱,骨吸收降低。②肾脏合成 1,25-$(OH)_2D_3$减少而肠道钙吸收减少。③肾小管钙重吸收降低而尿钙排出增加。但当血清钙降至约 1.75mmol/L 以下时,由于血钙浓度过低,尿钙显著降低甚而低于可检测范围。④肾排磷减少,血清磷增高,磷携带钙离子向骨及软组织沉积,部分患者骨密度增加,因不是成骨细胞活性增加而致的骨生成,且骨转换减慢,所以血清 ALP 正常。血清钙浓度降低(主要是游离钙离子浓度降低)达到一定严重程度时,神经肌肉兴奋性增加,可出现手足搐搦,甚至惊厥。长期低钙血症可引起白内障,基底神经节钙化,皮肤、毛发、指甲等外胚层病变,在儿童可影响智力发育。

【临床表现】

甲状旁腺功能减退症的症状取决于血钙降低的程度与持续时间以及下降的速度。

(一) 低钙血症增高神经肌肉应激性

可出现指端或口周麻木和刺痛,手足与面部肌肉痉挛,严重时出现手足搐搦(血清钙一般 <2mmol/L),典型表现为双侧拇指强烈内收,掌指关节屈曲,指骨间关节伸展,腕、肘关节屈曲,形成鹰爪状。有时双足也呈强直性伸展,膝关节与髋关节屈曲。发作时可有疼痛,但由于形状可怕,患者常异常惊恐,因此加重手足搐搦。有些轻症或久病患者不一定出现手足搐搦,其神经肌肉兴奋性增高主要表现为面神经叩击征(Chvostek 征)阳性。束臂加压试验(Trousseau 征)阳性,维持血压稍高于收缩压(10mmHg)2~3 分钟,如出现手足搐搦即为阳性。

笔记

（二）神经、精神表现

有些患者，特别是儿童可出现惊厥或癫痫样全身抽搐，如不伴有手足搐搦，常误诊为癫痫大发作。手足搐搦发作时也可伴有喉痉挛与喘鸣。常由于感染、过劳和情绪等因素诱发。女性在月经期前后更易发作。除了上述表现外，长期慢性低钙血症还可引起锥体外神经症状，包括典型的帕金森病表现，纠正低血钙可使症状改善。少数患者可出现颅内压增高与视盘水肿。也可伴有自主神经功能紊乱，如出汗、声门痉挛、气管呼吸肌痉挛及胆、肠和膀胱平滑肌痉挛等。慢性甲旁减患者可出现精神症状，包括烦躁、易激动、抑郁或精神病。

（三）外胚层组织营养变性

低血钙引起白内障颇为常见，严重影响视力。纠正低血钙可使白内障不再发展。牙齿发育障碍，牙齿钙化不全，齿釉发育障碍，呈黄点、横纹、小孔等病变。长期甲旁减患者皮肤干燥、脱屑，指甲出现纵嵴，毛发粗而干，易脱落，易患念珠菌感染。血钙纠正后，上述症状能逐渐好转。

（四）其他

转移性钙化多见于脑基底节（苍白球、壳核和尾状核），常对称性分布，出现较早，并可能成为癫痫的重要原因，也是本病特征性表现。其他软组织、肌腱、脊柱旁韧带等均可发现钙化。心电图检查可发现 QT 时间延长，主要为 ST 段延长，伴异常 T 波。脑电图可出现癫痫样波。血清钙纠正后，心、脑电图改变也随之消失。慢性低血钙患者常感无力、头疼，全身发紧，举步困难，张口困难、口吃或吐字不清。智力可减退。

【实验室检查】

多次测定血清钙，若<2.2mmol/L，存在低血钙。有症状者，血清总钙一般≤1.88mmol/L，血清游离钙≤0.95mmol/L。多数患者血清磷增高，部分正常。尿钙、尿磷排出量减少。碱性磷酸酶正常。血 PTH 多数低于正常，也可在正常范围，因低钙血症对甲状旁腺是一强烈刺激，血清总钙≤1.88mmol/L 时，血 PTH 值应增加 5～10 倍，所以低钙血症时，如血 PTH 水平在正常范围，仍属甲状旁腺功能减退。因此，检测血 PTH 时应同时测定血钙，两者一并分析。

【诊断与鉴别诊断】

本病常有手足搐搦反复发作史。Chvostek 征与 Trousseau 征阳性。实验室检查如有血钙降低（常低于 2mmol/L）、血磷增高（常高于 2mmol/L），且能排除肾功能不全者，诊断基本上可以确定。如血清 PTH 测定结果明显降低或低于可检测范围，或滴注外源性 PTH 后尿磷与尿 cAMP 显著增加，诊断可以确定。在特发性甲旁减的患者，临床上常无明显病因，可有家族史。手术后甲旁减常于甲状腺或甲状旁腺手术后发生。

特发性甲旁减尚需与下列疾病鉴别。

（一）假性甲状旁腺功能减退症（pseudohypoparathyroidism，PHP）

本病是一种具有以低钙血症和高磷血症为特征的显性或隐性遗传性疾病，典型患者可伴有发育异常、智力发育迟缓、体态矮胖、脸圆，可见掌骨（跖骨）缩短，特别是对称性第 4 与第 5 掌骨缩短。由于 PTH 受体或受体后缺陷，周围器官对 PTH 无反应（PTH 抵抗），PTH 分泌增加，易与特发性甲旁减鉴别。

假性甲旁减又可分为Ⅰ型与Ⅱ型。静脉滴注 200U PTH 后，尿 cAMP 与尿磷不增加（仍低）为Ⅰ型；尿 cAMP 增加，但尿磷不增加为Ⅱ型。以Ⅰ型最常见，又可分为Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc 三个亚型，体外测定表明Ⅰa 型中刺激性 G 蛋白亚基（Gs）活性下降。Ⅰa、Ⅰc 型患者常伴有掌骨、趾骨变短以及营养发育异常的其他特征，Ⅰb 型表型正常。本病的治疗基本上与特发性甲状旁腺功能减退症相同。

（二）严重低镁血症（血清镁低于 0.4mmol/L）

患者也可出现低血钙与手足搐搦。血清 PTH 可降低或低于可检测范围。但低镁纠正后，低钙血症迅即恢复，血清 PTH 也随之正常。

笔记

（三）其他

如代谢性或呼吸性碱中毒，维生素 D 缺乏，肾功能不全，慢性腹泻、钙吸收不良等，应加以鉴别。

【治疗】

甲旁减和假性甲旁减是终身性疾病，治疗目的是：①控制症状，包括中止手足搐搦发作，使血清钙正常或接近正常；②减少甲旁减并发症的发生；③避免维生素 D 中毒。

（一）急性低钙血症的治疗

当发生手足搐搦、喉痉挛、哮喘、惊厥或癫痫样大发作时，即刻静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10～20ml，注射速度宜缓慢，必要时 4～6 小时后重复注射，每日酌情 1～3 次不等。可采用持续静脉滴注 10% 葡萄糖酸钙 100ml（含元素钙 900mg，稀释于生理盐水或葡萄糖液 500～1000ml 内，速度以每小时不超过元素钙 4mg/kg 体重为宜），定期监测血清钙水平，避免发生高钙血症，以免出现致死性心律失常。若发作严重，可短期内辅以地西泮或苯妥英钠肌内注射，以迅速控制搐搦与痉挛。

（二）间歇期处理

1. 钙剂 应长期补充，每日服含钙元素 1～1.5g 的药物钙，以碳酸钙为主（供给 1g 元素钙需乳酸钙 7.7g，葡萄糖酸钙 11g，氯化钙 3.7g，或碳酸钙 2.5g）。维持血钙接近正常水平为宜。孕妇、哺乳妇女和小儿酌加。血钙升高后，磷肾阈相应降低，尿磷排出增加，血磷随之下降，常不需降低血磷的药物。饮食中注意摄入高钙、低磷食物。

2. 维生素 D 及其衍生物 轻症甲旁减患者，经补充钙与限制磷的治疗后，血清钙可基本保持正常，症状控制。症状较重患者则须加用维生素 D 制剂作为甲旁减低钙血症的二级用药。常用的有：①1,25-$(OH)_2D_3$（骨化三醇），每粒胶囊含量为 0.25μg，通常用 0.25μg/d，根据血钙升高情况可渐加量到 1.5μg/d，该药对肝功能受损者也有效；②1α-$(OH)D_3$ 主要用于肝功能正常者，摄入后经肝脏 25-羟化酶作用转变成 1,25-$(OH)_2D_3$ 发挥作用；③维生素 D_3（胆骨化醇）3 万～10 万 U/d，甲旁减时肾 1α 羟化作用减弱，外源性维生素 D 转变为活性维生素 D 的过程受到障碍，故需要较大剂量，且起效慢，在体内的清除慢，停药后作用消失需 2 周至 4 个月。羟化的活性维生素 D 疗效迅速且较稳定，口服较方便，停药后 3～6 天作用即消失，但价格较贵。

用药期间应定期复查血、尿钙水平，及时调整剂量。避免维生素 D 过量中毒、高钙血症发生。

维生素 D 与钙剂的剂量可相互调节。增加维生素 D 剂量可加速肠道钙吸收，钙剂可相应减少；增加钙剂也可增加肠道钙吸收，可相应减少维生素 D 的补充。甲旁减时，肾小管重吸收钙减少，肾小球滤出钙的排泄量增加，在血钙正常条件下（如 2.35mmol/L）即出现明显的高尿钙，因而甲旁减用钙剂和维生素 D 治疗的目标为减轻、控制临床症状，而不是将血钙提到正常范围，宜将血清钙保持在 2.0～2.25mmol/L 之间。如此可防止手足搐搦发作，同时使尿钙不至过高，以避免尿路结石、肾钙质沉积、肾功能减退，并防止维生素 D 中毒。

3. 补镁 对伴有低镁血症者，应立即补充镁，如 25% 的硫酸镁 10～20ml 加入 5% 葡萄糖盐水 500ml 中静脉滴注，剂量视血镁过低程度而定。低镁血症纠正后，低钙血症也可能随之好转。

4. 甲状旁腺移植 对药物治疗无效或已发生各种并发症的甲旁减患者可考虑同种异体甲状旁腺移植治疗，但寻找供体困难。

【预防】

在甲状腺及甲状旁腺手术时，避免甲状旁腺损伤或切除过多，以预防继发性甲旁减的发生。

（秦贵军）

笔记



第十九章　多发性内分泌腺瘤病

多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia,MEN)为一组遗传性多种内分泌组织发生肿瘤综合征的总称,有2个或2个以上的内分泌腺体累及。肿瘤可为良性或恶性,可为具功能性(分泌活性激素并造成特征性临床表现)或无功能性,可同时出现或先后发生,间隔期可长可短,病情可重可轻,病程可缓可急。MEN可分为两种类型:MEN 1及MEN 2,后者又分为2种亚型:MEN 2A,MEN 2B。此外,还有不能归属于MEN 1或MEN 2的混合型MEN。

第一节　多发性内分泌腺瘤病1型

MEN 1为一常染色体显性遗传疾病,又称Wermer综合征,在普通人群中患病率约为2～20/10万。MEN 1患者中约10%其基因突变属新出现的,称为散发性。MEN 1可有多种临床表现,其发生率于不同家系及同一家系的患病者中变化不一。

【甲状旁腺功能亢进症】

为MEN 1中最常见并最早出现的病变,与腺瘤所致散发性甲旁亢病例相比较,起病较早(20余岁),男女发病率相仿而非女多于男,在病理上为多个甲状旁腺增生,大小可不一致。诊断依据同于一般散发性病例。甲旁亢所致高钙血症可加重同时并存的胃泌素瘤患者症状及血胃泌素升高水平。

【肠胰内分泌瘤】

可为功能性或无功能性,包括以下肿瘤:胃泌素瘤,常伴Zollinger-Ellison综合征,约占MEN 1中肠胰瘤的50%～60%。此种胃泌素瘤的特点为体积小、多中心性,且可为异位性,不位于胰腺内,而处于十二指肠黏膜下,同于散发性者,常为恶性,但其侵犯性不如散发性者严重。诊断依据为同时存在高胃泌素血症及高胃酸分泌,据此可与常见的胃酸缺乏症伴高胃泌素血症相鉴别。必要时可作胰泌素(secretin)兴奋试验,胃泌素瘤患者血浆胃泌素升高。由于MEN中胃泌素瘤体积小,其定位诊断较困难,CT及MRI可检出肝转移性病灶,但对胃泌素瘤往往难以确诊,进一步定位方法包括内镜超声、选择性动脉注射胰泌素后肝静脉采血测胃泌素以及放射性核素标记奥曲肽扫描。MEN 1中胰岛素瘤发生率约占起源于胰岛肿瘤的20%,其余为胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤及无功能瘤。MEN 1中胰岛素瘤亦常为多中心性,定位亦较困难,内镜超声检查、选择性滴注钙剂后肝静脉采血测胰岛素等有助于定位。

【垂体瘤】

发生率约为25%,大多为催乳素瘤,可伴或不伴生长激素分泌增多,其次为生长激素瘤、无功能瘤及ACTH瘤伴Cushing综合征。MEN 1中垂体瘤甚少为恶性,其诊断、治疗同于散发性病例。

【肾上腺腺瘤及其他病变】

包括分泌皮质醇的腺瘤可见于MEN 1。MEN 1中出现的Cushing综合征有3种可能性:①肾上腺腺瘤;②垂体ACTH瘤;③类癌伴异位ACTH综合征。以垂体瘤较多见。在MEN 1中甲状腺腺瘤及其他甲状腺疾病亦较为多见。在MEN 1的家族成员中,出现皮下脂肪瘤、皮肤胶原瘤及多发性面部血管纤维瘤者约占30%～90%,此类表现有助于对这些个体进行筛查,以明确携带*MEN* 1缺陷基因者。

【MEN 1发病机制】

MEN 1基因位于第11号染色体,11q13带,编码一含610个氨基酸的蛋白质,称为"多发性

笔记

内分泌腺瘤蛋白"(menin)。*MEN* 1 基因为一抑瘤基因，基因缺陷的性质多样化，并覆盖整个基因，常产生一截短并失去功能的 menin。除此通过遗传见于全身细胞的基因缺陷外，在 MEN 1 肿瘤组织中发现 menin 另一等位基因也发生缺失，从而在肿瘤组织中 menin 两个等位基因都发生突变，一个是遗传的，全身细胞都存在，另一个是在一些出现肿瘤的特定组织中发生的获得性突变，于是在这些组织中，menin 两个等位基因功能皆丧失，导致细胞增殖，发生肿瘤，这一现象符合两次打击致肿瘤抑制基因功能丧失致瘤的模型。约 20% 散发性甲状旁腺腺瘤及一部分散发性胰腺内分泌癌、肺类癌亦可出现 menin 基因突变，但此种突变只发生于肿瘤组织而不见于患者的正常细胞，故不形成疾病家族性集聚现象。

【MEN 1 的治疗】

MEN 1 中甲状旁腺功能亢进症的治疗为切除 3 个甲状旁腺，另一个切除一半，留下半个甲状旁腺，也有主张作 4 个甲状旁腺全切除，将外表上最接近正常的一个腺体的一半移植于一侧习惯上非主要使用的前臂肌肉中。手术治疗后甲旁亢持续存在或复发的频率皆明显高于散发性甲旁亢患者。术后甲旁亢持续存在，即血钙与血甲状旁腺激素皆未恢复正常者占 36%；复发者，指血钙恢复正常 3 个月以上甲旁亢又复发占 16%；而散发性病例术后疾病持续存在及复发者分别占 4% 及 16%。MEN 1 中手术后甲旁亢持续存在发生率高的一个原因是由于甲状旁腺不止 4 个，或有异位的甲状旁腺组织；复发率高是由于剩余的甲状旁腺组织继续受到促进生长的刺激。

【MEN 1 的筛查】

对患 MEN 1 者的家族成员应作全面的病史采集及体检。重要的实验室检查为血离子钙浓度测定，或作血总钙测定加血浆蛋白测定作校正，从 15 岁起开始定期检查。此外催乳素、胃泌素及空腹血糖测定也有助于诊断。menin 基因突变检测由于过于复杂、昂贵，只有具备条件的研究室方可施行。

第二节　多发性内分泌腺瘤病 2 型

MEN 2 为一常染色体显性遗传疾病。其患病率约占普通人群的 1～10/10 万，携带有 *MEN* 2 缺陷基因者，其疾病外显率高于 80%。MEN 2 可分为两种独立的综合征：MEN 2A，又称 Sipple 综合征，以及 MEN 2B。MEN 2A 的临床表现包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及甲状旁腺功能亢进症；MEN 2B 则包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及一些身体异常表现，但甲状旁腺功能亢进症少见。

【甲状腺髓样癌(MCT)】

为 MEN 2 中最常见并最早出现的病变，而且是决定病程进展的最重要因素。MCT 的病理演变开始时为产生降钙素的甲状腺滤泡旁细胞增生，以后发展为癌，常为多中心性，并集中于甲状腺的上 1/3 处，此与正常甲状腺内滤泡旁细胞的分布状况相符。全部甲状腺髓样癌中约 1/4 为遗传性的，后者的分布约 45% 为 MEN 2A，50% 为单一性家族性 MCT，5% 为 MEN 2B，MEN 2B 中的 MCT 为家族性病例中病情最重、发生最早(常在 5 岁前即出现)、进展最快者。MCT 的扩散最初在甲状腺内，继而累及区域性淋巴结，至后期可转移至肝、肺、骨骼。MEN 2 中 MCT 的生化诊断依据为五肽胃泌素或静脉滴注钙促使血浆降钙素明显升高。病理诊断于分化不良的甲状腺肿瘤可用免疫组化染色显示降钙素阳性结果。细胞外淀粉样沉积物可与抗降钙素的抗血清起反应也有助于诊断。

【嗜铬细胞瘤】

约见于携带 *MEN* 2 基因个体的 50%，多位于肾上腺，常为双侧性，恶性者少见。病理变化亦经过肾上腺髓质增生阶段，以后发展为肿瘤。诊断方法同一般嗜铬细胞瘤病例。

笔记

【甲状旁腺功能亢进症】

MEN 2 中的甲旁亢与 MEN 1 者一样系由甲状旁腺增生所致，约见于 25% 的 MEN 2A 患者，而于 MEN 2B 中较少见。MEN 2 中的甲旁亢对外科手术的疗效较好，不似 MEN 1 中者难治。

MEN 2B 患者呈现一些不见于 MEN 2A 的临床表现，包括一些部位黏膜神经瘤：舌、唇、眼睑及胃肠道，类 Marfan 综合征体态（胸廓凹陷、肢体细长等）。

【MEN 2 的发病机制】

MEN 2 的发病机制系 *ret* 原癌基因（RET）发生突变所致。RET 为一单链穿膜含酪氨酸激酶的蛋白，在许多起源于神经嵴的细胞（如甲状腺、肾上腺、肠内部神经系等）中表达，在机体的发育上起重要作用。RET 结构上的特征是在其细胞外部分近细胞膜处聚集有多个半胱氨酸，在细胞内部分则含有一酪氨酸激酶区段。MEN 2A 患者 *ret* 基因有突变存在，主要位于细胞外近膜处半胱氨酸，可为错义性突变，或小的 DNA 片段的缺失或插入，皆累及前述的半胱氨酸。家族性甲状腺髓样癌者往往可检出 MEN 2A 中半胱氨酸突变，此外还有其他一些氨基酸突变。MEN 2B 患者的 *ret* 基因突变不涉及 MEN 2A 中的半胱氨酸及家族性甲状腺髓样癌中的氨基酸，其突变的 95% 以上为甲硫氨酸 Met 918 突变为苏氨酸（Thr 918）。

【MEN 2 的治疗】

MEN 2 中的甲状腺髓样癌，由于其病变为多中心性，应作全部甲状腺切除术及中心性淋巴结切除，部分甲状腺切除术将出现疾病复发。手术前应做有关检查以了解是否有嗜铬细胞瘤，同时有嗜铬细胞瘤者应做相应治疗及术前准备。MRI 以及选择性静脉采血测降钙素有助于发现癌肿转移灶。已有转移者手术治疗为姑息性而不能根治。化疗及放疗的效果有限，仅适用于晚期的患者。

MEN 2 中嗜铬细胞瘤的治疗同散发性者。须注意 MEN 2 中的嗜铬细胞瘤可为双侧性的，需加强检查。如为一侧性，则在切除后应密切随访，以早发现另一侧肿瘤并及时治疗。

【MEN 2 的筛查】

由于 *ret* 基因突变的部位有限，对患 MEN 2 者的家族成员应争取作基因检测，远较以往测定降钙素的筛查方法可靠。

（宁　光）

笔记



第二十章　伴瘤内分泌综合征

恶性肿瘤可通过产生激素而导致相应临床表现的出现，称为伴瘤内分泌综合征，又称异位激素综合征，包括起源于非内分泌组织的肿瘤产生了某种激素，或是起源于内分泌腺的肿瘤（如甲状腺髓样癌）除产生此内分泌腺正常时分泌的激素（如降钙素）外，还释放其他激素（如ACTH）。有时一个肿瘤除了产生某一种引起临床内分泌综合征的激素外，还可产生另一些激素，如降钙素、神经降压素（neurotensin）、血管活性肠肽（VIP）、生长抑素等，但后一些激素一般不引起明显临床症状。

【异位分泌激素的性质和种类】

异位激素主要为多肽激素，大多数多肽激素可由起源于非内分泌恶性肿瘤产生。与正常多肽激素相比，异位激素常有以下特点：①由于肿瘤细胞内基因转录、剪接，蛋白质加工的功能不完善，往往合成激素的前体物、片段或亚基，生物活性低，有时缺乏氨基端的信号肽而不能分泌出细胞；②瘤细胞缺乏激素分泌的调控机制，因而其分泌多不受调控，不能被抑制，但也有例外，如类癌分泌异位ACTH有时可受大剂量地塞米松的抑制；③垂体糖蛋白激素（FSH，LH，TSH）极少由垂体外肿瘤产生，由于此类激素的合成过程要求两个亚基基因的表达、糖化、形成二聚体等。不过绒毛膜促性腺激素（HCG）可由非滋养层细胞肿瘤产生。胰岛素也未发现由胰腺外肿瘤产生。

【伴瘤内分泌综合征的发病机制】

伴异位激素分泌的肿瘤大多起源于分布在体内多处的一个弥散性神经内分泌细胞系统，这些细胞大多由神经嵴外胚层衍化而来，具共同的组织化学及结构上的特征。此类细胞广泛分布于肺、胃肠道、甲状腺、胰腺、肾上腺髓质、乳腺、前列腺等处，在发生肿瘤时可产生的异位激素包括ACTH、降钙素、舒血管肠肽、GHRH、CRH等。另一类肿瘤多起源于鳞状上皮，产生的活性肽主要有甲状旁腺激素相关蛋白（PTHrP）、血管加压素。

伴瘤激素与肿瘤之间的关系：①某种癌基因可直接激活某一激素基因的转录。②伴瘤激素可以自分泌或旁分泌的方式刺激肿瘤细胞的生长。③激素分泌可为肿瘤细胞增殖的后果。这些激素原来即存在于有关的细胞，在肿瘤发生、细胞增殖过程中，激素的产生大增。④肿瘤组织可异常高表达某种转录因子，促进异位激素的产生。

【伴瘤内分泌综合征的诊断】

诊断依据为：①肿瘤和内分泌综合征同时存在，而肿瘤又非发生于正常时分泌该激素的内分泌腺；②肿瘤伴血或尿中激素水平异常升高；③激素分泌呈自主性，不能被正常的反馈机制所抑制；④排除其他可引起有关综合征的原因；⑤肿瘤经特异性治疗（如手术、化疗、放疗等）后，激素水平下降，内分泌综合征症状缓解。

下列检查有助于伴内分泌综合征肿瘤的诊断：①血中嗜铬粒蛋白A测定：此蛋白可由整个产生肽类激素细胞系统产生，如结果为阳性提示有此系统肿瘤存在；②放射性核素标记的奥曲肽闪烁显像术：大多可产生肽类激素的神经内分泌细胞上有生长抑素受体，利用标记的生长抑素八肽类似物作闪烁显像术有助于肿瘤的定位。

【伴瘤高钙血症】

恶性肿瘤可通过3种机制引起高钙血症：①肿瘤异位产生甲状旁腺激素相关蛋白（PTHrP），该蛋白正常时参与软骨细胞及皮肤细胞的分化，其最初16个氨基酸中有8个与PTH同源，两者皆可与成骨细胞的PTH受体相作用而发挥生物学效应，加强破骨细胞分化、促进骨吸收及高钙

笔记

血症。此型伴瘤高钙血症最多见。②骨化三醇[1,25-$(OH)_2D_3$]的产生增多:淋巴瘤组织可高表达1α-羟化酶,此酶可将血循环中已存在的活性维生素D_3前体物25-(OH)D_3转化为骨化三醇而引起高钙血症,其他肉芽肿性病变,如结节病、铍尘肺、结核或真菌感染也可通过这一机制引起高钙血症。③骨转移:为恶性肿瘤引起高钙血症的重要原因,以往归因于局部溶骨作用,现知其亦与体液因子有关,如乳腺癌细胞在转移部分可产生PTHrP,促进破骨细胞骨吸收,并释放转化生长因子β(TGF-β),后者可进而刺激PTHrP的产生,加速溶骨进程。此外转移至骨的癌细胞(如肾癌)以及骨内的骨髓瘤细胞可产生一些刺激骨吸收的细胞因子(如肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6)而引起高钙血症。

无骨转移而伴高钙血症的肿瘤最多见者为鳞状细胞肺癌、肾腺癌,其次为乳腺癌、子宫颈鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺肿瘤,较少见者为阴道癌、食管癌、结肠鳞状细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、肝癌。高钙血症程度较轻者,无明显症状,常为肿瘤患者做系统性检查时偶然发现。重者出现厌食、恶心、呕吐、便秘、腹胀、口渴、多尿、疲乏无力、心律失常、疲倦、嗜睡、抑郁、精神错乱、昏迷,可被误诊为恶性肿瘤脑转移。

治疗主要争取及早切除原发肿瘤,或用放疗、化疗。治疗高钙血症应增加进水量,静脉滴注生理盐水。

血清钙高于3.25mmol/L(13mg/dl),有意识障碍或肾功能受损者应采用二膦酸盐(如静滴帕米膦酸钠)、糖皮质激素、降钙素,分别或联合用药。PTHrP介导的高钙血症用二膦酸盐效果较佳,维生素D介导者糖皮质激素效果较好。

【异位ACTH综合征】

恶性肿瘤中ACTH前体物鸦片-黑素-促皮质素原(POMC)的表达相对较为常见,但由于缺乏将ACTH从其前体阿片促皮质素原(POMC)中裂解出来的酶系,故引起临床异位ACTH综合征者较能表达POMC者为少。主要见于燕麦细胞支气管肺癌(约占半数)和不同部位的类癌,另外,胰岛癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、黑色素瘤等,肺腺癌、鳞状细胞癌和肝癌也可引起。

本综合征有两种类型。第一型主要为燕麦细胞肺癌,多见于男性,病情重,进展快。第二型主要是肺、胰、肠类癌,还有嗜铬细胞瘤,病程较长,病情较轻。诊断及处理参阅本篇第十三章库欣综合征。

【异位抗利尿激素综合征】

常见于肺癌,主要是燕麦细胞癌和未分化小细胞癌,鳞状细胞癌、腺棘皮癌也可引起,较少见于胸腺癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌等。出现稀释性低钠血症,轻度低钠血症时无明显症状,当血钠明显下降时(<120mmol/L),即出现肌力减退,腱反射消失,呈木僵状态,或有抽搐发作,以至昏迷。需和恶性肿瘤的脑部转移鉴别。治疗包括原发肿瘤的治疗和纠正低钠血症。

【伴瘤低血糖症】

许多胰外肿瘤可伴发低血糖症。最常见的有两类,第一类为低度恶性或良性的结缔组织肿瘤,包括纤维肉瘤、间皮瘤、神经纤维瘤;第二类为原发性肝癌。其他较少见的有肾上腺癌、支气管癌、胆管癌、假黏液瘤等。胰外肿瘤发生低血糖的机制与分泌IGF-2有关,后者与胰岛素受体结合并将其激活,使外周组织摄取葡萄糖增加,肝输出葡萄糖减少,导致低血糖。临床表现与胰岛素瘤所致低血糖症相似,病情常严重,多见于饥饿时或呈自主性,且不易以多次进食防止发生。发作时血糖甚低,但血胰岛素含量也低,因此与胰岛素瘤有别。

【异位人绒毛膜促性腺激素综合征】

人绒毛膜促性腺激素(HCG)正常时由胎盘滋养层细胞产生,一些正常组织,如肝、结肠也可产生HCG。绒癌和畸胎瘤可产生HCG,但由于含滋养层细胞,不能视为异位HCG瘤。产生异位HCG的肿瘤有肺部肿瘤(表皮样癌、分化不良小细胞癌、小支气管肺泡癌)、肝母细胞癌、肾癌、

笔记

肾上腺皮质癌。具活性的 HCG 在男孩引起性早熟，在成年男性引起男子乳腺发育，在成年女性一般不引起症状，有时可致不规则子宫出血。HCG 可与 TSH 受体呈低亲和力结合，高浓度 HCG 可激活 TSH 受体而引起甲状腺功能亢进症，可用抗甲状腺药物加以控制，并治疗原发性肿瘤。

【非垂体肿瘤所致肢端肥大症】

垂体以外的肿瘤可因分泌生长激素释放激素（GHRH），极少数为分泌生长激素而引起肢端肥大症。分泌 GHRH 的肿瘤主要为类癌，其次为胰岛细胞瘤，较少见者为嗜铬细胞瘤、副神经节瘤。患者血中 GHRH 升高，生长激素及 IGF-1 亦升高，生长激素的昼夜节律消失。临床表现与垂体性肢端肥大症无明显区别。约 90% 产生 GHRH 的类癌位于胸腔内。只有极个别报道胰岛细胞瘤产生生长激素引起肢端肥大症。

【非垂体肿瘤产生催乳素】

少见，肺癌、肾癌可产生催乳素，于女性引起溢乳及闭经，于男性导致性功能低下及乳房发育。

【肿瘤产生肾素引起高血压】

肾肿瘤（Wilms 瘤，即胚性癌、肉瘤、肾癌、血管外皮细胞瘤）、小细胞肺癌、肺腺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌可产生肾素。临床上表现为高血压、低血钾、醛固酮分泌增多。可用螺内酯或血管紧张素转换酶抑制剂治疗。

【肿瘤所致骨软化症】

间充质肿瘤（成骨细胞瘤、巨细胞性骨肉瘤、血管细胞瘤），偶见前列腺癌和肺癌可引起骨软化症伴严重低血磷及肌无力。应口服或静脉补充磷酸盐，补充维生素 D，并手术切除肿瘤。

（宁　光）

笔记



第二十一章 糖 尿 病

第一节 糖 尿 病

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。长期碳水化合物以及脂肪、蛋白质代谢紊乱可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官慢性进行性病变、功能减退及衰竭;病情严重或应激时可发生急性严重代谢紊乱,如糖尿病酮症酸中毒(DKA)、高渗高血糖综合征。

我国传统医学对糖尿病已有认识,属"消渴"症的范畴,早在公元前2世纪,《黄帝内经》已有论述。

糖尿病是由遗传和环境因素的复合病因引起的临床综合征,但目前其病因和发病机制仍未完全阐明。

糖尿病是常见病、多发病。是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。目前在世界范围内,糖尿病患病率、发病率和糖尿病患者数量急剧上升,据国际糖尿病联盟(IDF)统计:2011年全世界糖尿病患患者数已达3.66亿,较2010年的2.85亿增加近30%。近30年来,随着我国经济的高速发展、生活方式西方化和人口老龄化,肥胖率上升,我国糖尿病患病率也呈快速增长趋势:现成年人糖尿病患病率达9.7%,而糖尿病前期的比例更高达15.5%。更为严重的是我国约有60%的糖尿病患者未被诊断,而已接受治疗者,糖尿病的控制状况也很不理想。另外,儿童和青少年2型糖尿病的患病率显著增加,目前已成为超重儿童的关键健康问题。为此,我国卫生部早于1995年制定了国家《糖尿病防治纲要》以指导我国糖尿病的防治工作。

【糖尿病分型】

糖尿病的分型是依据对糖尿病的临床表现、病理生理及病因的认识而建立的综合分型,随着对糖尿病本质认识的进步和深化而逐渐丰富,但目前的认识远非完善,故现行的分型分类方法是暂时的,今后还会不断修改。

目前国际上通用WHO糖尿病专家委员会提出的分型标准(1999)。

(一) 1型糖尿病(T1DM)

胰岛β细胞破坏,常导致胰岛素绝对缺乏。

1. 免疫介导性(1A) 急性型及缓发型。

2. 特发性(1B) 无自身免疫证据。

(二) 2型糖尿病(T2DM)

从以胰岛素抵抗为主伴胰岛素进行性分泌不足到以胰岛素进行性分泌不足为主伴胰岛素抵抗。

(三) 其他特殊类型糖尿病

是在不同水平上(从环境因素到遗传因素或两者间的相互作用)病因学相对明确的一些高血糖状态。

1. 胰岛β细胞功能的基因缺陷 ①青年人中的成年发病型糖尿病(maturity-onset diabetes mellitus of the young,MODY);②线粒体基因突变糖尿病;③其他。

2. 胰岛素作用的基因缺陷 A型胰岛素抵抗、妖精貌综合征、Rabson-Mendenhall综合征、脂肪萎缩型糖尿病等。

笔记

3. 胰腺外分泌疾病 胰腺炎、创伤/胰腺切除术、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化病、血色病、纤维钙化性胰腺病等。

4. 内分泌疾病 肢端肥大症、库欣综合征、胰高血糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤及其他。

5. 药物或化学品所致的糖尿病 vacor(N-3 吡啶甲基 N-P 硝基苯尿素)、喷他脒、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β-肾上腺素能激动剂、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、α-干扰素及其他。

6. 感染 先天性风疹、巨细胞病毒感染及其他。

7. 不常见的免疫介导性糖尿病 僵人(stiff-man)综合征、抗胰岛素受体抗体及其他。

8. 其他与糖尿病相关的遗传综合征 Down 综合征、Klinefelter 综合征、Turner 综合征、Wolfram 综合征、Friedreich 共济失调、Huntington 舞蹈病、Laurence-Moon-Beidel 综合征、强直性肌营养不良、卟啉病、Prader-Willi 综合征及其他。

(四) 妊娠糖尿病(GDM)

指妊娠期间发生的不同程度的糖代谢异常。不包括孕前已诊断或已患糖尿病的患者,后者称为糖尿病合并妊娠。

糖尿病患者中 T2DM 最多见,约占 90% ~95%。T1DM 在亚洲较少见,但在某些国家和地区则发病率较高;估计我国 T1DM 占糖尿病的比例小于 5%。

【病因、发病机制和自然史】

糖尿病的病因和发病机制极为复杂,至今未完全阐明。不同类型其病因不尽相同,即使在同一类型中也存在着异质性。总的来说,遗传因素及环境因素共同参与其发病。胰岛素由胰岛 β 细胞合成和分泌,经血循环到达体内各组织器官的靶细胞,与特异受体结合并引发细胞内物质代谢效应,该过程中任何一个环节发生异常均可导致糖尿病。

在糖尿病的自然进程中,不论其病因如何,都会经历几个阶段:患者已存在糖尿病相关的病理生理改变(如自身免疫抗体阳性、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能缺陷)相当长时间,但糖耐量仍正常。随病情进展首先出现糖调节受损(IGR),包括空腹血糖调解受损(IFG)和糖耐量减低(IGT),两者可分别或同时存在。IGR 代表了正常葡萄糖稳态和糖尿病高血糖之间的中间代谢状态,最后进展至糖尿病。

(一) T1DM

绝大多数是自身免疫性疾病,遗传因素和环境因素共同参与其发病。某些外界因素(如病毒感染、化学毒物和饮食等)作用于有遗传易感性的个体,激活 T 淋巴细胞介导的一系列自身免疫反应,引起选择性胰岛 β 细胞破坏和功能衰竭,体内胰岛素分泌不足进行性加重,最终导致糖尿病。近年证实 T1DM 也存在胰岛素抵抗,后者在 T1DM 的发病和(或)加速病情恶化中也起一定作用。

1. 遗传因素 在同卵双生子中 T1DM 同病率达 30% ~40%,提示遗传因素在 T1DM 发病中起重要作用。T1DM 遗传易感性涉及多个基因,包括 HLA 基因和非 HLA 基因,现尚未被完全识别。已知位于6号染色体短臂的 HLA 基因为主效基因,其他为次效基因。HLA-Ⅰ、Ⅱ类分子参与了 $CD4^+$ T 淋巴细胞及 $CD8^+$杀伤 T 淋巴细胞的免疫耐受,从而参与了 T1DM 的发病。特定的 HLA 基因和单倍体与 T1DM 发病有关:DR3-DQ2/DR4-DQ8 为高危基因;DR4-DQ8(DRB1 * 04-DQA1 * 0301-B1 * 0302)和 DR3-DQ2(DRB1 * 03-DQA1 * 0501-B1 * 0201)为高危单倍体;DR15-DQ6(DRB1 * 15-DQA1 * 0102-B1 * 0602)和 DR14-DQ5(DRB1 * 14-DQA1 * 0101-B1 * 0503)为保护性单倍体。其他基因可能也参与了 T1DM 的易感性:*INS* 5′VNTR(胰岛素基因的非编码启动区,染色体 11p)可能影响胰岛素基因的表达,继而影响胸腺对胰岛素反应 T 淋巴细胞的选择;*CTLA*4(细胞毒性淋巴细胞抗原 A 基因,染色体 2q)在 T 淋巴细胞作用和调控中起作用;*PTPN*22(非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 *N*22 基因,染色体 1p)也是 T 淋巴细胞作用的调控因子等。近年还发现许多与免疫耐受或调节有关的基因多态性与 T1DM 的易感性有关。

笔记

总而言之，T1DM存在着遗传异质性，遗传背景不同的亚型其病因及临床表现不尽相同。

2. 环境因素

（1）病毒感染：据报道与T1DM发病有关的病毒包括风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、脑心肌炎病毒和巨细胞病毒等。病毒感染可直接损伤β细胞，迅速、大量破坏β细胞或使细胞发生微细变化，数量逐渐减少。病毒感染还可损伤β细胞而暴露其抗原成分，打破自身免疫耐受，进而启动自身免疫反应，现认为这是病毒感染导致β细胞损伤的主要机制。最近，基于T1DM动物模型的研究发现胃肠道中微生物失衡也可能与该病的发生有关。

（2）化学毒物和饮食因素：链脲佐菌素和四氧嘧啶糖尿病动物模型以及灭鼠剂吡甲硝苯脲所造成的人类糖尿病属于非免疫介导性β细胞破坏（急性损伤）或免疫介导性β细胞破坏（小剂量、慢性损伤）。而过早接触牛奶或谷类蛋白，引起T1DM发病机会增大，可能与肠道免疫失衡有关。

3. 自身免疫 许多证据支持T1DM为自身免疫性疾病：①遗传易感性与HLA区域密切相关，而HLA区域与免疫调节以及自身免疫性疾病的发生有密切关系；②常伴发其他自身免疫性疾病，如桥本甲状腺炎、Addison病等；③早期病理改变为胰岛炎，表现为淋巴细胞浸润；④已发现近90%新诊断的T1DM患者血清中存在针对β细胞的单株抗体；⑤动物研究表明，免疫抑制治疗可预防小剂量链脲佐菌素所致动物糖尿病；⑥同卵双生子中有糖尿病的一方从无糖尿病一方接受胰腺移植后迅速发生胰岛炎和β细胞破坏。

（1）体液免疫：已发现90%新诊断的T1DM患者血清中存在针对β细胞的单株抗体，比较重要的有多株胰岛细胞抗体（ICA）、胰岛素抗体（IAA）、谷氨酸脱羧酶抗体（GADA）、蛋白质酪氨酸磷酸酶样蛋白抗体（IA-2A及IA-2BA）、锌转运体8抗体（ZnT8A）等。胰岛细胞自身抗体检测可预测T1DM的发病及确定高危人群，并可协助糖尿病分型及指导治疗。

（2）细胞免疫：目前认为细胞免疫异常在T1DM发病中起更重要作用。细胞免疫失调表现为致病性和保护性T淋巴细胞比例失衡及其所分泌细胞因子或其他介质相互作用紊乱，其间关系错综复杂，一般认为发病经历三个阶段：①免疫系统被激活；②免疫细胞释放各种细胞因子；③胰岛β细胞受到激活的T淋巴细胞影响，或在各种细胞因子或其他介质单独或协同作用下，受到直接或间接的高度特异性的自身免疫性攻击，导致胰岛炎。T1DM β细胞破坏可由于坏死或凋亡，其中凋亡更为重要。

4. T1DM的自然史 T1DM的发生发展经历以下阶段：①个体具有遗传易感性，临床无任何异常；②某些触发事件如病毒感染引起少量β细胞破坏并启动长期、慢性的自身免疫过程；此过程呈持续性或间歇性，期间伴随β细胞的再生；③出现免疫异常，可检测出各种胰岛细胞抗体；④β细胞数目开始减少，仍能维持糖耐量正常；⑤β细胞持续损伤达到一定程度时（通常只残存10%～20%的β细胞），胰岛素分泌不足，出现糖耐量降低或临床糖尿病，需用外源胰岛素治疗；⑥β细胞几乎完全消失，需依赖外源胰岛素维持生命。

（二）T2DM

也是由遗传因素及环境因素共同作用而形成的多基因遗传性复杂病，目前对T2DM的病因和发病机制仍然认识不足，是一组异质性疾病。

1. 遗传因素与环境因素 同卵双生子中T2DM的同病率接近100%，但起病和病情进程则受环境因素的影响而变异甚大。其遗传特点为：①参与发病的基因很多，分别影响糖代谢有关过程中的某个中间环节，而对血糖值无直接影响；②每个基因参与发病的程度不等，大多数为次效基因，可能有个别为主效基因；③每个基因只是赋予个体某种程度的易感性，并不足以致病，也不一定是致病所必需；④多基因异常的总效应形成遗传易感性。现有资料显示：遗传因素主要影响β细胞功能。

环境因素包括年龄增长、现代生活方式、营养过剩、体力活动不足、子宫内环境以及应激、化学毒物等。在遗传因素和上述环境因素共同作用下所引起的肥胖，特别是中心性肥胖，与胰岛

笔记

素抵抗和T2DM的发生密切相关。

2. 胰岛素抵抗和β细胞功能缺陷 β细胞功能缺陷导致不同程度的胰岛素缺乏和组织(特别是骨骼肌和肝脏)的胰岛素抵抗是T2DM发病的两个主要环节。不同患者其胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷在发病中的重要性不同,同一患者在疾病进程中两者的相对重要性也可能发生变化。在存在胰岛素抵抗的情况下,如果β细胞能代偿性增加胰岛素分泌,则可维持血糖正常;当β细胞功能无法代偿胰岛素抵抗时,就会发生T2DM。

(1) 胰岛素抵抗:胰岛素降低血糖的主要机制包括抑制肝脏葡萄糖产生、刺激内脏组织(如肝脏)对葡萄糖的摄取以及促进外周组织(骨骼肌、脂肪)对葡萄糖的利用。胰岛素抵抗指胰岛素作用的靶器官(主要是肝脏、肌肉和脂肪组织)对胰岛素作用的敏感性降低。

胰岛素抵抗是T2DM的特性,现认为可能是多数T2DM发病的始发因素,且产生胰岛素抵抗的遗传背景也会影响β细胞对胰岛素抵抗的代偿能力。但胰岛素抵抗的发生机制至今尚未阐明。目前主要有脂质超载和炎症两种论点:脂肪细胞增大致血循环中FFA及其代谢产物水平增高以及在非脂肪细胞(主要是肌细胞、肝细胞、胰岛β细胞)内沉积,从而抑制胰岛素信号转导;增大的脂肪细胞吸引巨噬细胞,分泌炎症性信号分子(如TNF-α、抵抗素、IL-6等),通过Jun氨基端激酶(JNK)阻断骨骼肌内的胰岛素信号转导。两者相互交叉,互有补充。

(2) β细胞功能缺陷:β细胞功能缺陷在T2DM的发病中起关键作用,β细胞对胰岛素抵抗的失代偿是导致T2DM发病的最后共同机制。从糖耐量正常到IGT到T2DM的进程中,β细胞功能呈进行性减退。

T2DMβ细胞功能缺陷主要表现为:①胰岛素分泌量的缺陷:T2DM早期空腹胰岛素水平正常或升高,葡萄糖刺激后胰岛素分泌代偿性增多;随着疾病的进展,胰岛素最大分泌水平降低。②胰岛素分泌模式异常:静脉注射葡萄糖后(IVGTT或高糖钳夹试验)第一时相胰岛素分泌减弱或消失;口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中早时相胰岛素分泌延迟、减弱或消失;疾病早期第二时相(或晚时相)胰岛素分泌呈代偿性升高及峰值后移。当病情进一步发展则对葡萄糖和非葡萄糖刺激反应均减退。胰岛素脉冲式分泌缺陷:胰岛素快速分泌减弱及昼夜节律紊乱。③胰岛素分泌质的缺陷:胰岛素原与胰岛素的比例增加。

目前对造成胰岛β细胞缺陷的病因和易感因素、导致β细胞损害的启动因素和加重机制仍不明确,涉及多因素,且可能主要是由基因决定的。在糖尿病发病过程中,线粒体功能异常,三羧酸循环碳的提供和消耗异常,AMPK/丙二酰辅酶A、TG/FFA循环、β细胞合成和分泌胰岛素的生物学过程的障碍,子宫内或生命早期的内分泌激素改变和营养不良等引起的β细胞数量减少等都可能是β细胞缺陷的先天因素;糖脂毒性、氧化应激、内质网应激等则可能是β细胞缺陷的始动因素;而糖脂毒性、氧化应激和内质网应激、胰岛炎症、终末糖基化产物形成、胰岛脂肪及(或)淀粉样物质沉积、β细胞低分化及(和)过度凋亡等使β细胞的结构和功能进一步恶化。

3. 胰岛α细胞功能异常和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)分泌缺陷 胰岛中α细胞分泌胰高血糖素,在保持血糖稳态中起重要作用。正常情况下,进餐后血糖升高刺激早时相胰岛素分泌和GLP-1分泌,抑制α细胞分泌胰高血糖素,从而使肝糖输出减少,防止出现餐后高血糖。T2DM患者由于胰岛β细胞数量明显减少,α/β细胞比例显著增加;另外α细胞对葡萄糖敏感性下降,从而导致胰高血糖素水平升高,肝糖输出增加。

GLP-1由肠道L细胞分泌,主要生物作用包括刺激β细胞葡萄糖介导的胰岛素合成和分泌、抑制胰高血糖素分泌。其他生物学效应包括延缓胃内容物排空、抑制食欲及摄食、促进β细胞增殖和减少凋亡、改善血管内皮功能和保护心脏功能等。GLP-1在体内迅速被DPP-Ⅳ降解而失去生物活性,其血浆半衰期不足2分钟。已证实,T2DM患者负荷后GLP-1的释放曲线低于正常个体;提高T2DM患者GLP-1水平后,可观察到葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌,并可恢复α细胞对葡萄糖的敏感性。

笔记

胰岛 α 细胞功能异常和 GLP-1 分泌缺陷可能在 T2DM 发病中也起重要作用。

4. T2DM 的自然史 T2DM 早期存在胰岛素抵抗而 β 细胞可代偿性增加胰岛素分泌时，血糖可维持正常；当 β 细胞无法分泌足够的胰岛素以代偿胰岛素抵抗时，则会进展为 IGR 和糖尿病。IGR 和糖尿病早期不需胰岛素治疗的阶段较长，部分患者可通过生活方式干预使血糖得到控制，多数患者则需在此基础上使用口服降糖药使血糖达理想控制。随 β 细胞分泌胰岛素功能进行性下降，患者需应用胰岛素控制高血糖，但不依赖外源胰岛素维持生命；但随着病情进展，相当一部分患者需用胰岛素控制血糖或维持生命。

【临床表现】

（一）基本临床表现

1. 代谢紊乱症状群 血糖升高后因渗透性利尿引起多尿，继而口渴多饮；外周组织对葡萄糖利用障碍，脂肪分解增多，蛋白质代谢负平衡，渐见乏力、消瘦，儿童生长发育受阻；患者常有易饥、多食。故糖尿病的临床表现常被描述为“三多一少”，即多尿、多饮、多食和体重减轻。可有皮肤瘙痒，尤其外阴瘙痒。血糖升高较快时可使眼房水、晶体渗透压改变而引起屈光改变致视力模糊。许多患者无任何症状，仅于健康检查或因各种疾病就诊化验时发现高血糖。

2. 并发症和（或）伴发病见下文。

（二）常见类型糖尿病的临床特点

1. T1DM

（1）免疫介导性 T1DM（1A 型）：诊断时临床表现变化很大，可以是轻度非特异性症状、典型三多一少症状或昏迷。多数青少年患者起病较急，症状较明显；如未及时诊断治疗，当胰岛素严重缺乏时，可出现糖尿病酮症酸中毒（详见本章第二节）。多数 T1DM 患者起病初期都需要胰岛素治疗，使代谢恢复正常，但此后可能有持续数周至数月不等的时间需要的胰岛素剂量很小，即所谓“蜜月期”，这是由于 β 细胞功能得到部分恢复。某些成年患者，起病缓慢，早期临床表现不明显，经历一段或长或短的不需胰岛素治疗的阶段，称为“成人隐匿性自身免疫性糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults，LADA）”。多数 1A 型患者血浆基础胰岛素水平低于正常，葡萄糖刺激后胰岛素分泌曲线低平。胰岛 β 细胞自身抗体检查可以阳性。

（2）特发性 T1DM（1B 型）：通常急性起病，β 细胞功能明显减退甚至衰竭，临床上表现为糖尿病酮症甚至酸中毒，但病程中 β 细胞功能可以好转以至于一段时期无需继续胰岛素治疗。β 细胞自身抗体检查阴性。病因未明，其临床表型的差异反映出病因和发病机制的异质性。诊断时需排除单基因突变糖尿病。

2. T2DM 为一组异质性疾病。可发生在任何年龄，但多见于成人，常在 40 岁以后起病；多数起病隐匿，症状相对较轻，半数以上无任何症状；不少患者因慢性并发症、伴发病或仅于健康检查时发现。常有家族史。很少自发性发生 DKA，但在应激、严重感染、中断治疗等诱因下也可发生。临床上与肥胖症、血脂异常、高血压等疾病常同时或先后发生。由于诊断时患者所处的疾病病程不同，其 β 细胞功能表现差异较大，有些早期患者进食后胰岛素分泌高峰延迟，餐后 3～5 小时血浆胰岛素水平不适当地升高，引起反应性低血糖，可成为这些患者的首发临床表现。

3. 某些特殊类型糖尿病

（1）青年人中的成年发病型糖尿病（MODY）：是一组高度异质性的单基因遗传病。主要临床特征：①有三代或以上家族发病史，且符合常染色体显性遗传规律；②发病年龄小于 25 岁；③无酮症倾向，至少 5 年内不需用胰岛素治疗。

（2）线粒体基因突变糖尿病：临床特征为：①母系遗传；②发病早，β 细胞功能逐渐减退，自身抗体阴性；③身材多消瘦；④常伴神经性耳聋或其他神经肌肉表现。

（3）糖皮质激素所致糖尿病：部分患者应用糖皮质激素后可诱发或加重糖尿病，常常与剂量和使用时间相关。多数患者停用后糖代谢可恢复正常。不管既往有否糖尿病，使用糖皮质激

笔记

素时均应监测血糖,及时调整降糖方案,首选胰岛素控制高血糖。

4. 妊娠糖尿病 GDM 通常是在妊娠中、末期出现,一般只有轻度无症状性血糖增高。GDM 妇女分娩后血糖一般可恢复正常,但未来发生 T2DM 的风险显著增加,故 GDM 患者应在产后 6~12 周筛查糖尿病,并长期追踪观察。

【并发症】

(一) 急性严重代谢紊乱

指 DKA 和高渗高血糖综合征,见本章第二节和第三节。

(二) 感染性疾病

糖尿病容易并发各种感染,血糖控制差者更易发生也更严重。肾盂肾炎和膀胱炎多见于女性患者,容易反复发作,严重者可发生肾及肾周脓肿、肾乳头坏死。疖、痈等皮肤化脓性感染可反复发生,有时可引起败血症或脓毒血症。皮肤真菌感染如足癣、体癣也常见。真菌性阴道炎和巴氏腺炎是女性患者常见并发症,多为白色念珠菌感染所致。糖尿病合并肺结核的发生率显著增高,病灶多呈渗出干酪性,易扩展播散,且影像学表现多不典型,易致漏诊或误诊。

(三) 慢性并发症

可累及全身各重要器官,可单独出现或以不同组合同时或先后出现。并发症可在诊断糖尿病前已存在,有些患者因并发症作为线索而发现糖尿病。在我国,糖尿病是导致成人失明、非创伤性截肢的主要原因,是终末期肾脏病的常见原因。糖尿病使心脏、脑和周围血管疾病风险增加 2~7 倍;与非糖尿患者群相比,糖尿患者群所有原因死亡、心血管病死亡、失明和下肢截肢风险均明显增高。其中心血管疾病是糖尿病患者致残致死的主要原因。慢性并发症发病机制极其复杂,尚未完全阐明,认为与遗传易感性、胰岛素抵抗、高血糖、低度炎症状态、血管内皮细胞功能紊乱、血凝异常等多种因素有关。高血糖导致血管损伤与多元醇途径激活、晚期糖基化终末产物形成增加、蛋白激酶 C 途径激活及己糖胺通路激活等有关;高血糖时线粒体电子传递链过氧化物产生过量引起氧化应激,是以上各条途径的共同机制。

1. 微血管病变 微血管是指微小动脉和微小静脉之间、管腔直径在 100μm 以下的毛细血管及微血管网。微血管病变是糖尿病的特异性并发症,其典型改变是微循环障碍和微血管基底膜增厚。主要危险因素包括长糖尿病病程、血糖控制不良、高血压、血脂异常、吸烟、胰岛素抵抗等;遗传背景在发病中也起重要作用。

微血管病变可累及全身各组织器官,主要表现在视网膜、肾、神经和心肌组织,其中以糖尿病肾病和视网膜病变尤为重要。

(1) 糖尿病肾病:慢性肾脏病变的一种重要类型,是导致终末期肾衰的常见原因,是 T1DM 的主要死因;在 T2DM,其严重性仅次于心、脑血管疾病。常见于病史超过 10 年的患者。病理改变有 3 种类型:①结节性肾小球硬化型,有高度特异性;②弥漫性肾小球硬化型,最常见,对肾功能影响最大,但特异性较低,类似病变也可见于系膜毛细血管性肾小球肾炎和系统性红斑狼疮等疾病;③渗出性病变,特异性不高,也可见于慢性肾小球肾炎。肾活检所见组织学改变与临床表现和肾功能损害程度缺乏恒定的相关性。

T1DM 所致肾损害的发生、发展可分五期,T2DM 导致的肾损害也参考该分期。①Ⅰ期:为糖尿病初期,肾小球超滤过是此期最突出的特征,肾体积增大,肾小球入球小动脉扩张,肾血浆流量增加,肾小球内压增加,肾小球滤过率(GFR)明显升高;②Ⅱ期:肾小球毛细血管基底膜(GBM)增厚及系膜基质轻度增宽;尿白蛋白排泄率(UAER)多数正常,可间歇性增高(如运动后、应激状态),GFR 轻度增高;③Ⅲ期:早期糖尿病肾病期,GBM 增厚及系膜基质增宽明显,小动脉壁出现玻璃样变;出现持续微量白蛋白尿,UAER 持续在 20~200μg/min(正常<10μg/min),GFR 仍高于正常或正常;④Ⅳ期:临床糖尿病肾病期,肾小球病变更重,部分肾小球硬化,灶状肾小管萎缩及间质纤维化;尿蛋白逐渐增多,UAER>200μg/min,相当于尿蛋白总量>0.5g/24h;

笔记

GFR 下降;可伴有水肿和高血压,肾功能逐渐减退;部分患者可表现为肾病综合征;⑤V 期:尿毒症,多数肾单位闭锁;UAER 降低,血肌酐升高,血压升高。ADA(2012)推荐筛查和诊断微量白蛋白尿采用测定即时尿标本的白蛋白/肌酐比率,<30μg/mg、30~299μg/mg 和≥300μg/mg 分别定义为正常、微量白蛋白尿和大量白蛋白尿。另外,糖尿病患者应每年检测血清肌酐浓度,估算 GFR。在诊断糖尿病肾病时需排除其他肾脏疾病,必要时需做肾穿刺病理检查进行鉴别。

(2)糖尿病性视网膜病变:病程超过 10 年的糖尿病患者常合并程度不等的视网膜病变,是失明的主要原因之一。2002 年国际临床分级标准依据散瞳后检眼镜检查,将糖尿病视网膜改变分为两大类、六期。Ⅰ期:微血管瘤、小出血点;Ⅱ期:出现硬性渗出;Ⅲ期:出现棉絮状软性渗出;Ⅳ期:新生血管形成、玻璃体积血;Ⅴ期:纤维血管增殖、玻璃体机化;Ⅵ期:牵拉性视网膜脱离、失明。以上Ⅰ~Ⅲ期为非增殖期视网膜病变(NPDR),Ⅳ~Ⅵ期为增殖期视网膜病变(PDR)。当出现 PDR 时,常伴有糖尿病肾病及神经病变。

(3)其他:心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛灶性坏死,称为糖尿病心肌病,可诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死。可与其他心脏病共存,预后更差。

2. 大血管病变 动脉粥样硬化的易患因素如肥胖、高血压、血脂异常等在糖尿病(主要是 T2DM)人群中的发生率均明显增高,致糖尿患者群动脉粥样硬化的患病率较高,发病更早,病情进展较快。动脉粥样硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体动脉等,引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。

3. 神经系统并发症 可累及神经系统任何一部分。病因复杂,可能涉及大血管和微血管病变、代谢因素、自身免疫机制以及生长因子不足等。

(1)中枢神经系统并发症:①伴随严重 DKA、高渗高血糖状态或低血糖症出现的神志改变;②缺血性脑卒中;③脑老化加速及老年性痴呆等。

(2)周围神经病变:常见的类型有:①远端对称性多发性神经病变:是最常见的类型,以手足远端感觉运动神经受累最多见。通常为对称性,典型者呈手套或袜套式分布;下肢较上肢严重,先出现肢端感觉异常,可伴痛觉过敏、疼痛;后期感觉丧失,可伴运动神经受累,手足小肌群萎缩,出现感觉性共济失调及神经性关节病(Charcot 关节)。腱反射早期亢进、后期减弱或消失,音叉震动感减弱或消失。电生理检查可早期发现感觉和运动神经传导速度减慢。②局灶性单神经病变:可累及任何颅神经或脊神经,但以动眼、正中及腘神经最常见,一般起病急,表现为病变神经分布区域疼痛,常是自限性。③非对称性的多发局灶性神经病变:指同时累及多个单神经的神经病变。④多发神经根病变(糖尿病性肌萎缩):最常见为腰段多发神经根病变,典型表现为初起股、髋和臀部疼痛,后骨盆近端肌群软弱、萎缩。

诊断糖尿病周围神经病变时需排除其他病因引起的神经病变。

(3)自主神经病变:一般认为有症状的自主神经病变预后不良。多影响胃肠、心血管、泌尿生殖系统等。临床表现为胃排空延迟(胃轻瘫)、腹泻(饭后或午夜)、便秘等;休息时心动过速、直立性低血压、寂静性心肌缺血、QT 间期延长等,严重者可发生心源性猝死;残尿量增加、尿失禁、尿潴留等;其他还有阳痿、瞳孔改变(缩小且不规则、光反射消失、调节反射存在)、排汗异常(无汗、少汗或多汗)等。

4. 糖尿病足 指与下肢远端神经异常和不同程度周围血管病变相关的足部溃疡、感染和(或)深层组织破坏。是糖尿病最严重和治疗费用最多的慢性并发症之一,是糖尿病非外伤性截肢的最主要原因。轻者表现为足部畸形、皮肤干燥和发凉、胼胝(高危足);重者可出现足部溃疡、坏疽。

5. 其他 糖尿病还可引起视网膜黄斑病、白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体病变等。牙周病是最常见的糖尿病口腔并发症。皮肤病变也很常见,某些为糖尿病特异性,大多数为非特异性。糖尿病患者某些癌症如乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌等的患病率升高。此外,抑郁、焦虑和

笔记

认知功能损害等也较常见。

【实验室检查】

（一）糖代谢异常严重程度或控制程度的检查

1. 尿糖测定 尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索。但尿糖阳性只是提示血糖值超过肾糖阈（大约10mmol/L），因而尿糖阴性不能排除糖尿病可能。并发肾脏病变时，肾糖阈升高，虽然血糖升高，但尿糖阴性。肾糖阈降低时，虽然血糖正常，尿糖可阳性。

2. 血糖测定和OGTT 血糖升高是诊断糖尿病的主要依据，又是判断糖尿病病情和控制情况的主要指标。血糖值反映的是瞬间血糖状态。常用葡萄糖氧化酶法测定。抽静脉血或取毛细血管血，可用血浆、血清或全血。如血细胞比容正常，血浆、血清血糖比全血血糖可升高15%。诊断糖尿病时必须用静脉血浆测定血糖，治疗过程中随访血糖控制情况可用便携式血糖计测定末梢血糖。

当血糖高于正常范围而又未达到诊断糖尿病标准时，须进行OGTT。OGTT应在无摄入任何热量8小时后，清晨空腹进行，成人口服75g无水葡萄糖，溶于250～300ml水中，5～10分钟内饮完，空腹及开始饮葡萄糖水后2小时测静脉血浆葡萄糖。儿童服糖量按每公斤体重1.75g计算，总量不超过75g。

如下因素可影响OGTT结果的准确性：试验前连续3日膳食中糖类摄入受限、长期卧床或极少活动、应激情况、应用药物（如噻嗪类利尿剂、β受体拮抗剂、糖皮质激素等）、吸烟等。因此急性疾病或应激情况时不宜行OGTT；试验过程中，受试者不喝茶及咖啡、不吸烟、不做剧烈运动；试验前3天内摄入足量碳水化合物；试验前3～7天停用可能影响的药物。

3. 糖化血红蛋白（GHbA1）和糖化血浆白蛋白测定 GHbA1是葡萄糖或其他糖与血红蛋白的氨基发生非酶催化反应（一种不可逆的蛋白糖化反应）的产物，其量与血糖浓度呈正相关。GHbA1有a、b、c三种，以GHbA1c（HbA1c）最为主要。正常人HbA1c占血红蛋白总量的3%～6%，不同实验室之间其参考值有一定差异。血糖控制不良者HbA1c升高，并与血糖升高的程度和持续时间相关。由于红细胞在血循环中的寿命约为120天，因此HbA1c反映患者近8～12周平均血糖水平。需要注意，HbA1c受检测方法、有否贫血和血红蛋白异常疾病、红细胞转换速度、年龄等诸多因素的影响。另外，HbA1c不能反映瞬时血糖水平及血糖波动情况，也不能确定是否发生过低血糖。

血浆蛋白（主要为白蛋白）同样也可与葡萄糖发生非酶催化的糖化反应而形成果糖胺（fructosamine，FA），其形成的量也与血糖浓度和持续时间相关，正常值为1.7～2.8mmol/L。由于白蛋白在血中半衰期为19天，故FA反映患者近2～3周内平均血糖水平，为糖尿病患者近期病情监测的指标。

（二）胰岛β细胞功能检查

1. 胰岛素释放试验 正常人空腹基础血浆胰岛素约为35～145pmol/L（5～20mU/L），口服75g无水葡萄糖（或100g标准面粉制作的馒头）后，血浆胰岛素在30～60分钟上升至高峰，峰值为基础值的5～10倍，3～4小时恢复到基础水平。本试验反映基础和葡萄糖介导的胰岛素释放功能。胰岛素测定受血清中胰岛素抗体和外源性胰岛素干扰。

2. C肽释放试验 方法同上。正常人空腹基础值不小于400pmol/L，高峰时间同上，峰值为基础值的5～6倍。也反映基础和葡萄糖介导的胰岛素释放功能。C肽测定不受血清中的胰岛素抗体和外源性胰岛素影响。

3. 其他检测β细胞功能的方法 如静脉注射葡萄糖-胰岛素释放试验和高糖钳夹试验可了解胰岛素释放第一时相；胰高血糖素-C肽刺激试验和精氨酸刺激试验可了解非糖介导的胰岛素分泌功能等。可根据患者的具体情况和检查目的而选用。

（三）并发症检查

急性严重代谢紊乱时的酮体、电解质、酸碱平衡检查，心、肝、肾、脑、眼科、口腔以及神经系统的各项辅助检查等。

笔记

（四）有关病因和发病机制的检查

GADA、ICA、IAA 及 IA-2A 的联合检测；胰岛素敏感性检查；基因分析等。

【诊断与鉴别诊断】

在临床工作中要善于发现糖尿病，尽可能早期诊断和治疗。糖尿病诊断以血糖异常升高作为依据，血糖的正常值和糖代谢异常的诊断切点是依据血糖值与糖尿病和糖尿病特异性并发症（如视网膜病变）发生风险的关系来确定。应注意如单纯检查空腹血糖，糖尿病漏诊率高，应加验餐后血糖，必要时进行 OGTT。诊断时应注意是否符合糖尿病诊断标准、分型、有无并发症（及严重程度）和伴发病或加重糖尿病的因素存在。

（一）诊断线索

①三多一少症状。②以糖尿病各种急、慢性并发症或伴发病首诊的患者。③高危人群：有 IGR 史；年龄≥45 岁；超重或肥胖；T2DM 的一级亲属；有巨大儿生产史或 GDM 史；多囊卵巢综合征；长期接受抗抑郁症药物治疗等。

此外，30～40 岁以上健康体检或因各种疾病、手术住院时应常规排除糖尿病。

（二）诊断标准

我国目前采用国际上通用的 WHO 糖尿病专家委员会（1999）提出的诊断和分类标准（表 7-21-1 和表 7-21-2），要点如下：

1. 糖尿病诊断是基于空腹（FPG）、任意时间或 OGTT 中 2 小时血糖值（2h PG）。空腹指至少 8 小时内无任何热量摄入；任意时间指一日内任何时间，无论上一次进餐时间及食物摄入量。糖尿病症状指多尿、烦渴多饮和难于解释的体重减轻。FPG 3.9～6.0mmol/L（70～108mg/dl）为正常；6.1～6.9mmol/L（110～125mg/dl）为 IFG；≥7.0mmol/L（126mg/dl）应考虑糖尿病。OGTT 2h PG＜7.7mmol/L（139mg/dl）为正常糖耐量；7.8～11.0mmol/L（140～199mg/dl）为 IGT；≥11.1mmol/L（200mg/dl）应考虑糖尿病。

表 7-21-1 糖尿病诊断标准

（WHO 糖尿病专家委员会报告，1999 年）

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平（mmol/L）
（1）糖尿病症状加随机血糖	≥11.1
或	
（2）空腹血糖（FPG）	≥7.0
或	
（3）OGTT 2 小时血糖	≥11.1

注：需再测一次予证实，诊断才能成立。随机血糖指不考虑上次用餐时间，一天中任意时间的血糖，不能用来诊断 IFG 或 IGT

表 7-21-2 糖代谢状态分类

（WHO 糖尿病专家委员会报告，1999 年）

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖（mmol/L）	
	空腹血糖（FPG）	糖负荷后 2 小时血糖（2h PPG）
正常血糖（NGR）	<6.1	<7.8
空腹血糖受损（IFG）	6.1～<7.0	<7.8
糖耐量减低（IGT）	<7.0	7.8～<11.1
糖尿病（DM）	≥7.0	≥11.1

注：2003 年 11 月国际糖尿病专家委员会建议将 IFG 的界限值修订为 5.6～6.9mmol/L

笔记

2. 糖尿病的临床诊断推荐采用葡萄糖氧化酶法测定静脉血浆葡萄糖。

3. 对于无糖尿病症状、仅一次血糖值达到糖尿病诊断标准者，必须在另一天复查核实而确定诊断；如复查结果未达到糖尿病诊断标准，应定期复查。IFG 或 IGT 的诊断应根据 3 个月内的两次 OGTT 结果，用其平均值来判断。严重疾病或应激情况下，可发生应激性高血糖；但这种代谢紊乱常为暂时性和自限性，因此在应激时，不能据此时血糖诊断糖尿病，必须在应激消除后复查才能明确其糖代谢状况。

4. 儿童糖尿病诊断标准与成人相同。

5. 妊娠糖尿病：强调对具有高危因素的孕妇（GDM 个人史、肥胖、尿糖阳性或有糖尿病家族史者），孕期首次产前检查时，使用普通糖尿病诊断标准筛查孕前未诊断的 T2DM，如达到糖尿病诊断标准即可判断孕前就患有糖尿病。如初次检查结果正常，则在孕 24～28 周行 75g OGTT，筛查有无 GDM。GDM 的诊断定义为达到或超过下列至少一项指标：FPG≥5.1mmol/L，1h PG≥10.0mmol/L 和（或）2h PG≥8.5mmolL。

6. 关于应用 HbA1c 诊断糖尿病 HbA1c 能稳定和可靠地反映患者的预后。ADA 已经把 HbA1c≥6.5% 作为糖尿病的诊断标准，WHO 也建议在条件成熟的地方采用 HbA1c 作为糖尿病的诊断指标。由于我国有关 HbA1c 诊断糖尿病切点的相关资料尚不足，且尚缺乏 HbA1c 检测方法的标准化，故目前在我国尚不推荐采用 HbA1c 诊断糖尿病。

（三）鉴别诊断

注意鉴别其他原因所致尿糖阳性。

甲亢、胃空肠吻合术后，因碳水化合物在肠道吸收快，可引起进食后 1/2～1 小时血糖过高，出现糖尿，但 FPG 和 2h PG 正常。严重肝病时肝糖原合成受阻，肝糖原贮存减少，进食后 1/2～1 小时血糖过高，出现糖尿，但 FPG 偏低，餐后 2～3 小时血糖正常或低于正常。

（四）分型

最重要的是鉴别 T1DM 和 T2DM，由于两者缺乏明确的生化或遗传学标志，主要根据临床特点和发展过程，从发病年龄、起病急缓、症状轻重、体重、有否酮症酸中毒倾向、是否依赖外源胰岛素维持生命等方面，结合胰岛 β 细胞自身抗体和 β 细胞功能检查结果而进行临床综合分析判断。从上述各方面来说，两者的区别都是相对的，有些患者诊断初期可能同时具有 T1DM 和 T2DM 的特点，暂时很难明确归为 T1DM 或 T2DM；这时可先做一个临时性分型，用于指导治疗。然后依据对治疗的初始反应和 β 细胞功能的动态变化再重新评估和分型。此外，由于目前临床上诊断为 T2DM 的患者可能是一种混合体，随着对糖尿病发病机制研究的深入，将来可能会有一部分患者从中勾出，归入特殊类型糖尿病中。

MODY 和线粒体基因突变糖尿病有一定临床特点，但确诊有赖于基因分析。

（五）并发症和伴发病的诊断

对糖尿病的各种并发症及经常伴随出现的肥胖、高血压、血脂异常等也须进行相应检查和诊断以便及时治疗。

T1DM 应根据体征和症状考虑自身免疫性甲状腺疾病、系统性红斑狼疮等筛查。

【治疗】

由于糖尿病的病因和发病机制尚未完全阐明，目前仍缺乏病因治疗。

糖尿病治疗的近期目标是通过控制高血糖和相关代谢紊乱以消除糖尿病症状和防止出现急性严重代谢紊乱；远期目标是通过良好的代谢控制达到预防及（或）延缓糖尿病慢性并发症的发生和发展，维持良好健康和学习、劳动能力，保障儿童生长发育，提高患者的生活质量、降低病死率和延长寿命。

近年循证医学的发展促进了糖尿病治疗观念的进步，糖尿病的控制已从传统意义上的治疗转变为系统管理，最好的管理模式是以患者为中心的团队式管理，团队主要成员包括全科和专

笔记

科医师、糖尿病教员、营养师、运动康复师、患者及其家属等,并建立定期随访和评估系统。

近年临床研究证实:使新诊断的糖尿病患者达到良好血糖控制可延缓糖尿病微血管病变的发生、发展;早期有效控制血糖可能对大血管有较长期的保护作用(代谢记忆效应);全面控制T2DM的危险因素可明显降低大血管和微血管病变的发生风险和死亡风险。早期良好控制血糖尚可保护β细胞功能以及改善胰岛素敏感性。故糖尿病管理须遵循早期和长期、积极而理性、综合治疗和全面达标、治疗措施个体化等原则(表7-21-3)。IDF提出糖尿病综合管理五个要点(有"五驾马车"之称):糖尿病教育、医学营养治疗、运动治疗、血糖监测和药物治疗。

表7-21-3 糖尿病综合控制目标
(2010年中国2型糖尿病防治指南)

检测指标	目标值
血糖(mmol/L)	
空腹	3.9~7.2
非空腹	≤10.0
HbA1c(%)	<7.0
血压(mmHg)	<130/80
HDL-C(mmol/L)	
男性	>1.0
女性	>1.3
TG(mmol/L)	<1.7
LDL-C(mmol/L)未合并冠心病	<2.6
合并冠心病	<2.07
体重指数(kg/m^2)	<24
尿白蛋白/肌酐比值(mg/mmol)	
男性	<2.5(22mg/g)
女性	<3.5(31mg/g)
或:尿白蛋白排泄率	<20μg/min(30mg/24h)
主动有氧活动(分钟/周)	≥150

应对血糖控制的风险与获益、可行性和社会因素等进行综合评估,为患者制定合理的个体化HbA1c控制目标。对大多数非妊娠成人,HbA1c的合理控制目标为<7%;而对病程短、预期寿命长、无明显CVD等患者,可考虑更严格的HbA1c目标;对于有严重低血糖病史、预期寿命有限、已有显著微血管或大血管并发症、糖尿病病程长的患者,应采用较为宽松的HbA1c目标。

(一) 糖尿病健康教育

是重要的基础管理措施,是决定糖尿病管理成败的关键。健康教育包括糖尿病防治专业人员的培训,医务人员的继续医学教育,患者及其家属和公众的卫生保健教育。每位糖尿病患者均应接受全面糖尿病教育,充分认识糖尿病并掌握自我管理技能。

(二) 医学营养治疗(medical nutrition therapy,MNT)

是糖尿病基础管理措施,是综合管理的重要组成部分。对医学营养治疗的依从性是决定患者能否达到理想代谢控制的关键影响因素。其主要目标是:纠正代谢紊乱、达到良好的代谢控制、减少CVD的危险因素、提供最佳营养以改善患者健康状况、减缓β细胞功能障碍的进展。总的原则是确定合理的总能量摄入,合理、均衡地分配各种营养物质,恢复并维持理想体重。

1. 计算总热量 首先按患者性别、年龄和身高查表或用简易公式计算理想体重[理想体重(kg)=身高(cm)-105],然后根据理想体重和工作性质,参照原来生活习惯等,计算每日所需总

笔记

热量。成年人休息状态下每日每公斤理想体重给予热量 25 ~ 30kcal，轻体力劳动 30 ~ 35kcal，中度体力劳动 35 ~ 40kcal，重体力劳动 40kcal 以上。儿童、孕妇、乳母、营养不良及伴有消耗性疾病者应酌情增加，肥胖者酌减，使体重逐渐恢复至理想体重的±5% 左右。

2. 营养物质含量　膳食中碳水化合物所提供的能量应占饮食总热量的 50% ~ 60%。不同种类碳水化合物引起血糖增高的速度和程度有很大不同，可用食物生成指数（glycemic index，GI）来衡量。GI 指进食恒量的食物（含 50g 碳水化合物）后，2 ~ 3 小时内的血糖曲线下面积相比空腹时的增幅除以进食 50g 葡萄糖后的相应增幅。GI≤55% 为低 GI 食物，55% ~ 70% 为中 GI 食物，GI≥70% 为高 GI 食物。低 GI 食物有利于血糖控制和控制体重。应限制含糖饮料摄入；可适量摄入糖醇和非营养性甜味剂。肾功能正常的糖尿病个体，推荐蛋白质的摄入量占供能比的 10% ~ 15%，成人每日每公斤理想体重 0. 8 ~ 1. 2g；孕妇、乳母、营养不良或伴消耗性疾病者增至 1. 5 ~ 2. 0g；伴有糖尿病肾病而肾功能正常者应限制至 0. 8g，血尿素氮已升高者应限制在 0. 6g 以下；蛋白质应至少有 1/3 来自动物蛋白质，以保证必需氨基酸的供给。膳食中由脂肪提供的能量不超过总热量的 30%，其中饱和脂肪酸不应超过总热量的 7%；食物中胆固醇摄入量应< 300mg/d。

富含食用纤维的食品可延缓食物吸收，降低餐后血糖高峰，有利于改善糖、脂代谢紊乱。推荐膳食纤维每日摄入量至少达 14g/kcal。每日摄入食盐应限制在 6g 以下。戒烟限酒。

3. 合理分配　确定每日饮食总热量和糖类、蛋白质、脂肪的组成后，按每克糖类、蛋白质产热 4kcal，每克脂肪产热 9kcal，将热量换算为食品后制订食谱，并根据生活习惯、病情和配合药物治疗需要进行安排。可按每日三餐分配为 1/5、2/5、2/5 或 1/3、1/3、1/3。

4. 随访　以上仅是原则估算，在治疗过程中随访调整十分重要。

（三）运动治疗

在糖尿病的管理中占重要地位，尤其对肥胖的 T2DM 患者，运动可增加胰岛素敏感性，有助于控制血糖和体重。根据年龄、性别、体力、病情、有无并发症以及既往运动情况等，在医师指导下开展有规律的合适运动，循序渐进，并长期坚持。运动前、后要监测血糖。运动量大或激烈运动时应建议患者调整食物及药物，以免发生低血糖。T1DM 患者为避免血糖波动过大，体育锻炼宜在餐后进行。血糖>14 ~ 16mmol/L、明显的低血糖症或者血糖波动较大、有糖尿病急性并发症和严重心、脑、眼、肾等慢性并发症者暂不适宜运动。

（四）病情监测

包括血糖监测、其他 CVD 危险因素和并发症的监测。

血糖监测基本指标包括空腹血糖、餐后血糖和 HbA1c。建议患者应用便携式血糖仪进行自我血糖监测（SMBG），指导调整治疗方案。持续血糖监测（CGM）可作为无症状低血糖和（或）频发低血糖患者 SMBG 的补充。HbA1c 用于评价长期血糖控制情况，也是临床指导调整治疗方案的重要依据之一，患者初诊时都应常规检查，开始治疗时每 3 个月检测 1 次，血糖达标后每年也应至少监测 2 次。也可用糖化血清白蛋白来评价近 2 ~ 3 周的血糖控制情况。

患者每次就诊时均应测量血压；每年至少 1 次全面了解血脂以及心、肾、神经、眼底等情况，尽早给予相应处理。

（五）高血糖的药物治疗

口服降糖药物主要有磺酰脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类、α-葡萄糖苷酶抑制剂和二肽基肽酶-Ⅳ抑制剂（DPP-Ⅳ抑制剂）。注射制剂有胰岛素及胰岛素类似物和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（GLP-1 受体激动剂）。在饮食和运动不能使血糖控制达标时应及时应用降糖药物治疗。

1. 口服降糖药物　T2DM 是进展性的疾病，为血糖控制达标，在临床上多数患者需药物治疗，且常常需要口服多种降糖药物联合治疗。

笔记

(1) 磺酰脲类(sulfonylureas,SUs):属于促胰岛素分泌剂。SUs的主要作用为刺激β细胞分泌胰岛素,其作用于β细胞膜上的ATP敏感的钾离子通道(K_{ATP}),促进钙离子内流及细胞内钙离子浓度增高,刺激含有胰岛素的颗粒外移和胰岛素释放,使血糖下降。其促胰岛素分泌作用不依赖于血糖浓度。SUs降血糖作用的前提是机体尚保存相当数量(30%以上)有功能的β细胞。磺酰脲类药物可以使HbA1c降低1%~2%。常用磺酰脲类药物主要特点见表7-21-4。

表7-21-4 目前常用的磺酰脲类药物主要特点及应用

名 称	片剂量(mg)	剂量范围(mg/d)	服药次数(每天)	作用时间(h)	肾脏排泄(%)
格列本脲(glibenclamide)	2.5	2.5~15.0	1~2	16~24	50
格列吡嗪(glipizide)	5	2.5~30.0	1~2	8~12	89
格列吡嗪控释片	5	5~20	1	6~12	
格列齐特(gliclazide)	80	80~320	1~2	10~20	80
格列齐特缓释片	30	30~120	1	12~20	
格列喹酮(gliquidone)	30	30~180	1~2	8	5
格列美脲(glimepiride)	1,2	1~8	1	24	60

适应证:SUs作为单药治疗主要选择应用于新诊断的T2DM非肥胖患者、用饮食和运动治疗血糖控制不理想时。随着疾病进展,SUs需与其他作用机制不同的口服降糖药或胰岛素联合应用。当T2DM晚期β细胞功能衰竭时,SUs及其他胰岛素促分泌剂均不再有效,而需采用外源性胰岛素替代治疗。

禁忌证或不适应证:T1DM,有严重并发症或β细胞功能很差的T2DM,儿童糖尿病,孕妇、哺乳期妇女,大手术围术期,全胰腺切除术后,对SUs过敏或有严重不良反应者等。

不良反应:①低血糖反应:最常见而重要,常发生于老年患者(60岁以上)、肝肾功能不全或营养不良者,药物剂量过大、体力活动过度、进食不规则或减少、饮含酒精饮料等为常见诱因;②体重增加;③皮肤过敏反应:皮疹、皮肤瘙痒等;④消化系统:上腹不适、食欲减退等,偶见肝功能损害、胆汁淤滞性黄疸;⑤心血管系统:某些SUs可减弱心肌缺血的预处理能力,可能会对心血管系统带来不利影响,但目前尚无资料证实会增加T2DM患者心血管疾病的发病率和病死率。

临床应用:各种SUs虽存在作用强度的差别(格列美脲最强),但相同片数的各种SUs临床效能大致相似,各种SUs最大剂量时降糖作用也大致一样。建议从小剂量开始,早餐前半小时一次服用,根据血糖逐渐增加剂量,剂量较大时改为早、晚餐前两次服药,直到血糖达到良好控制。格列吡嗪和格列齐特的控释药片,也可每天服药一次。一般来说,格列本脲作用强、价廉,目前应用仍较广泛,但容易引起低血糖,老年人及肝、肾、心、脑功能不好者慎用;格列吡嗪、格列齐特和格列喹酮作用温和,较适用于老年人;轻度肾功能减退时几种药物均仍可使用,中度肾功能减退时宜使用格列喹酮,重度肾功能减退时格列喹酮也不宜使用。应强调不宜同时使用两种SUs,也不宜与其他胰岛素促分泌剂(如格列奈类)合用。

(2) 格列奈类:非磺酰脲类促胰岛素分泌剂。此类药物也作用在胰岛β细胞膜上的K_{ATP},但结合位点与SUs不同,是一类快速作用的胰岛素促分泌剂,主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖,具有吸收快、起效快和作用时间短的特点,主要用于控制餐后高血糖,也有一定降低空腹血糖的作用。于餐前或进餐时口服。可降低HbA1c 0.3%~1.5%。

适应证:同SUs,较适合于T2DM早期餐后高血糖阶段或以餐后高血糖为主的老年患者。可单独或与二甲双胍、噻唑烷二酮类等联合使用(SUs除外)。

禁忌证或不适应证:与SUs相同。

笔记

不良反应:常见是低血糖和体重增加,但低血糖的风险和程度较 SUs 轻。

临床应用:①瑞格列奈(repaglinide):为苯甲酸衍生物,常用剂量为每次 0.5 ~ 4mg,每天 3 次;②那格列奈(nateglinide):为 D-苯丙氨酸衍生物,常用剂量为每次 60 ~ 120mg,每天 3 次;③米格列奈(mitiglinidecalcium),常用剂量为每次 10 ~ 20mg,每天 3 次。

(3) 双胍类(biguanides):目前广泛应用的是二甲双胍。主要药理作用是通过抑制肝葡萄糖输出,改善外周组织对胰岛素的敏感性、增加对葡萄糖的摄取和利用而降低血糖。二甲双胍通过激活一磷酸腺苷活化的蛋白激酶(AMPK)信号系统而发挥多方面的代谢调节作用。二甲双胍可以使 HbA1c 下降 1% ~2%。二甲双胍不增加体重,并可改善血脂谱、增加纤溶系统活性、降低血小板聚集性、使动脉壁平滑肌细胞和成纤维细胞生长受抑制等,被认为可能有助于延缓或改善糖尿病血管并发症。我国及许多国家和国际学术组织的糖尿病指南中均推荐二甲双胍作为 T2DM 患者控制高血糖的一线用药和联合用药中的基础用药。

适应证:①作为 T2DM 治疗一线用药,可单用或联合其他药物;②T1DM:与胰岛素联合应有可能减少胰岛素用量和血糖波动。

禁忌证或不适应证:①肾功能不全(血肌酐水平男性>1.5mg/dl,女性>1.4mg/dl 或肾小球滤过率<60ml/min)、肝功能不全、缺氧及高热患者禁忌,慢性胃肠病、慢性营养不良不宜使用;②T1DM 不宜单独使用本药;③T2DM 合并急性严重代谢紊乱、严重感染、缺氧、外伤、大手术、孕妇和哺乳期妇女等;④对药物过敏或有严重不良反应者;⑤酗酒者。

不良反应:①消化道反应:为主要副作用,进餐时服药、从小剂量开始、逐渐增加剂量,可减少消化道不良反应;②皮肤过敏反应;③乳酸性酸中毒:为最严重的副作用,但罕见,须注意严格按照推荐用药;④单独用药极少引起低血糖,但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生的危险。

临床应用:年老患者慎用,药量酌减,并监测肾功能。行静脉注射碘造影剂检查的术前、后暂停服用至少 48 小时。现有两种制剂:①二甲双胍(metformin):500 ~ 1500mg/d,分 2 ~3 次口服,最大剂量一般不超过 2g/d;②苯乙双胍(phenformin):50 ~ 150mg/d,分 2 ~3 次服用,此药现已少用,有些国家禁用。

(4) 噻唑烷二酮类(thiazolidinediones,TZDs,格列酮类):主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)起作用,增加靶组织对胰岛素作用的敏感性而降低血糖;还有改善血脂谱、提高纤溶系统活性、改善血管内皮细胞功能、使 C 反应蛋白下降等作用,对心血管系统有保护作用。TZDs 促进脂肪重新分布、从内脏组织转移至皮下组织,可能与其提高胰岛素敏感性的作用有关。也可改善 β 细胞功能。TZDs 可以使 HbA1c 下降 1.0% ~1.5%。

适应证:可单独或与其他降糖药物合用治疗 T2DM,尤其是肥胖、胰岛素抵抗明显者。

禁忌证或不适应证:不宜用于 T1DM、孕妇、哺乳期妇女和儿童。有心力衰竭[纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅱ级以上]、活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限 2.5 倍以及严重骨质疏松和骨折病史的患者应禁用。现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因肉眼血尿的患者禁用吡格列酮。

不良反应:单独使用时不导致低血糖,但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生的风险。体重增加和水肿是 TZDs 的常见副作用,在与胰岛素合用时更加明显。TZDs 还与骨折和心力衰竭风险增加相关。近年因发现罗格列酮可增加糖尿病患者心血管事件,现其使用在我国受到较严格的限制,应权衡用药利弊后才决定是否选用。

临床应用:①罗格列酮(rosiglitazone):4 ~ 8mg/d,每日 1 次或分 2 次口服;②吡格列酮(pioglitazone):15 ~ 30mg/d,每日 1 次口服。

(5) α 葡萄糖苷酶抑制剂(AGI):食物中淀粉、糊精和双糖(如蔗糖)的吸收需要小肠黏膜刷状缘的 α-葡萄糖苷酶,AGI 抑制这一类酶从而延迟碳水化合物吸收,降低餐后高血糖。AGI

笔记

可使 HbAlc 降低0.5% ~0.8%,不增加体重。

适应证:适用于以碳水化合物为主要食物成分,或空腹血糖正常(或不太高)而餐后血糖明显升高者。可单独用药或与其他降糖药物合用。T1DM 患者在胰岛素治疗基础上加用 AGI 有助于降低餐后高血糖。

禁忌证或不适应证:肠道吸收甚微,通常无全身毒性反应,但肝、肾功能不全者仍应慎用。不宜用于有胃肠功能紊乱者、孕妇、哺乳期妇女和儿童。T1DM 不宜单独使用。

不良反应:常见为胃肠道反应,如腹胀、排气增多或腹泻。从小剂量开始,逐渐加量是减少不良反应的有效方法。单用本药不引起低血糖,但如与 SUs 或胰岛素合用,仍可发生低血糖,且一旦发生,应直接给予葡萄糖口服或静脉注射,进食双糖或淀粉类食物无效。

临床应用:①阿卡波糖(acarbose):主要抑制 α-淀粉酶,每次 50 ~ 100mg,每日 3 次;②伏格列波糖(voglibose):主要抑制麦芽糖酶和蔗糖酶,每次 0.2mg,每日 3 次;③米格列醇(miglitol):每次 50 ~ 100mg,每日 3 次。AGI 应在进食第一口食物后立即服用。

2. 胰岛素 胰岛素是控制高血糖的重要和有效手段。

(1) 适应证:①T1DM;②各种严重的糖尿病急性或慢性并发症;③手术、妊娠和分娩;④新发病且与 T1DM 鉴别困难的消瘦糖尿病患者;⑤新诊断的 T2DM 伴有明显高血糖;或在糖尿病病程中无明显诱因出现体重显著下降者;⑥T2DM β 细胞功能明显减退者;⑦某些特殊类型糖尿病。

(2) 胰岛素和胰岛素类似物的分类:据来源和化学结构的不同,可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。按作用起效快慢和维持时间,胰岛素(包括人和动物)又可分为短效、中效、长效和预混胰岛素。胰岛素类似物分为速效、长效和预混胰岛素类似物。

短效胰岛素皮下注射后发生作用快,但持续时间短,可经静脉注射用于抢救 DKA;短效胰岛素和速效胰岛素类似物皮下注射主要控制一餐饭后高血糖。中效胰岛素主要有低精蛋白胰岛素(neutral protamine Hagedorn,NPH,中性精蛋白胰岛素),主要用于提供基础胰岛素,可控制两餐饭后高血糖。长效制剂有精蛋白锌胰岛素注射液(protamine zinc insulin,PZI,鱼精蛋白锌胰岛素)和长效胰岛素类似物,长效胰岛素制剂无明显作用高峰,主要提供基础胰岛素(表 7-21-5)。

表 7-21-5 已在国内上市的胰岛素和胰岛素类似物制剂的特点(皮下注射)

胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间
胰岛素			
短效(RI)	15 ~ 60min	2 ~ 4h	5 ~ 8h
中效胰岛素(NPH)	2.5 ~ 3h	5 ~ 7h	13 ~ 16h
长效胰岛素(PZI)	3 ~ 4h	8 ~ 10h	长达 20h
预混胰岛素(HI 30R,HI 70/30)	0.5h	2 ~ 12h	14 ~ 24h
预混胰岛素(50R)	0.5h	2 ~ 3h	10 ~ 24h
胰岛素类似物			
速效胰岛素类似物(门冬胰岛素)	10 ~ 15min	1 ~ 2h	4 ~ 6h
速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素)	10 ~ 15min	1.0 ~ 1.5h	4 ~ 5h
长效胰岛素类似物(甘精胰岛素)	2 ~ 3h	无峰	长达 30h
长效胰岛素类似物(地特胰岛素)	3 ~ 4h	3 ~ 14h	长达 24h
预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素 30)	10 ~ 20min	1 ~ 4h	14 ~ 24h
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素 25)	15min	30 ~ 70min	16 ~ 24h
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素 50)	15min	30 ~ 70min	16 ~ 24h

注:因受胰岛素剂量、吸收、降解等多种因素影响,且个体差异大,作用时间仅供参考

笔记

胰岛素类似物是通过应用DNA重组技术合成并对其氨基酸序列进行修饰，也能与胰岛素受体结合，功能及作用与人胰岛素相似。目前已有多种不同氨基酸序列及作用特性的胰岛素类似物，可提供符合临床需要的速效、长效和预混制剂。胰岛素类似物控制血糖的能力与人胰岛素相似，但在模拟生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生风险方面优于人胰岛素。

速效胰岛素类似物：①赖脯胰岛素（insulin lispro）：将胰岛素B链28位的脯氨酸（Pro）与29位的赖氨酸（Lys）次序互换；②门冬胰岛素（insulin aspat）：胰岛素B链28位的脯氨酸被门冬氨酸取代（Asp）。上述改变使胰岛素分子自我聚合能力减弱，能保持单体或二聚体状态，皮下注射后吸收加快，通常15分钟起效，30～60分钟达峰，持续2～5个小时，更符合进餐时的生理需求。速效胰岛素类似物可于进餐前注射。

长效胰岛素类似物：①甘精胰岛素（insulin glargine）：胰岛素A链21位的门冬氨酸换成甘氨酸，并在B链C末端加两分子精氨酸，使等电点偏向酸性，在生理pH体液中溶解度降低，皮下注射后局部形成沉淀，缓慢分解吸收；②地特胰岛素（detemir）：在胰岛素B链29位赖氨酸上接一个游离脂肪酸侧链，切去第30位苏氨酸，经修饰后可与血浆白蛋白结合而延长其作用。其提供的基础胰岛素水平较稳定，血糖控制较好，低血糖发生减少。

胰岛素使用注意事项：胰岛素制剂类型、注射技术、注射部位、患者反应性差异、胰岛素抗体形成等均可影响胰岛素的起效时间、作用强度和持续时间。胰岛素不能冰冻保存，应避免温度过高、过低及剧烈晃动。我国常用制剂有每毫升含40U和100U两种规格，使用时应注意注射器与胰岛素浓度匹配。现有各种比例的预混制剂，常用的是含30%（或50%）短效或速效和70%（或50%）中效的制剂，使用方便；但由于其比例固定，仅适用于血糖波动性小且容易控制的患者。胰岛素“笔”型注射器使用预先装满胰岛素（或胰岛素类似物）的笔芯，使用方便且便于携带。接受胰岛素治疗前患者应接受教育，掌握正确的胰岛素注射技术；开始治疗后还需对患者跟踪，鼓励和指导患者进行自我血糖监测。

（3）胰岛素使用原则和方法：使用原则：①胰岛素治疗应在综合治疗基础上进行；②胰岛素治疗方案应力求模拟生理性胰岛素分泌模式；③从小剂量开始，根据血糖水平逐渐调整至合适剂量。

T1DM：一经诊断就应开始胰岛素治疗并需终身替代治疗。由于患者残余β细胞数量和功能有差异，胰岛素治疗方案要注意个体化。①某些LADA患者早期或部分T1DM患者在“蜜月期”，可短期使用预混胰岛素每日2次注射，但预混胰岛素不宜用于T1DM的长期治疗。②多数患者需应用强化胰岛素治疗方案，尤其β细胞功能已衰竭或妊娠时。采用多次皮下注射胰岛素或持续皮下胰岛素输注（continuous subcutaneous insulin infusion，CSII，俗称胰岛素泵）方案。初始剂量约为0.5～1.0U/（kg·d）；其中全天剂量的40%～50%用于提供基础胰岛素，剩余部分分别用于每餐前。例如每餐前20～30分钟皮下注射短效胰岛素（或餐前即时注射速效胰岛素类似物），睡前注射中效或长效胰岛素（或胰岛素类似物）以提供基础胰岛素；胰岛β功能特别差、血糖波动大者可另于早餐前给予一次小剂量中效或长效胰岛素以维持日间的基础水平。CSII可提供更接近生理性胰岛素分泌模式的胰岛素治疗方法，低血糖发生风险较小。

T2DM：在如下情况下应考虑起始胰岛素治疗：①经生活方式干预和较大剂量口服多种降糖药联合治疗，血糖仍未达控制目标；②在糖尿病病程中，出现无明显诱因的体重显著下降时；③对症状显著，血糖明显升高的新诊断T2DM，诊断时即可考虑胰岛素治疗，可以联用或不联用其他药物。可根据患者的具体情况，选择基础胰岛素（通常白天继续服用口服降糖药，睡前注射中效胰岛素或长效胰岛素类似物）或预混胰岛素，根据患者的血糖水平，选择每日1～2次的注射方案；当使用每日2次注射方案时，应停用胰岛素促泌剂。胰岛素替代治疗的适应证主要包括：T2DM β细胞功能明显减退、口服降糖药治疗反应差伴体重减轻或持续性高血糖、难以分型的消瘦糖尿病等。治疗方案可为每天注射2次预混胰岛素或预混胰岛素类似物；也可以采用餐

笔记

时+基础的多次皮下注射胰岛素、每日3次预混胰岛素类似物或CSII等胰岛素替代治疗方案。

总而言之,可先为患者制订试用方案,逐渐调整,至达到良好血糖控制。

采用替代胰岛素治疗方案后,有时早晨空腹血糖仍然较高,可能的原因为:①夜间胰岛素应用不足;②“黎明现象(dawn phenomenon)”:即夜间血糖控制良好,也无低血糖发生,仅于黎明短时间内出现高血糖,可能由于清晨皮质醇、生长激素等分泌增多所致;③Somogyi效应:即在夜间曾有低血糖,在睡眠中未被察觉,但导致体内胰岛素拮抗激素分泌增加,继而发生低血糖后的反跳性高血糖。夜间多次(于0、2、4、6、8时)测定血糖,有助于鉴别早晨高血糖的原因。

采用强化胰岛素治疗时,低血糖症发生率增加,应注意避免、及早识别和处理。2岁以下幼儿、老年患者、已有严重并发症者均不宜采用强化胰岛素治疗。

糖尿病患者在急性应激时,容易促使代谢紊乱迅速恶化。此时不论哪一种类型糖尿病,也不论原用哪一类药物,均应使用胰岛素治疗以度过急性期,待应激消除后再调整糖尿病治疗方案。急性期血糖控制良好与预后有密切关系,但应注意避免发生低血糖,对老年、合并急性心肌梗死或脑卒中的患者尤其要小心,目前建议危重患者的血糖维持在7.8~10.0mmol/L较合适。糖尿病患者如需施行择期大手术,应至少在手术前3天即开始使用或改用胰岛素治疗,宜选用短效胰岛素或联合应用短效和中效制剂,术后恢复期再调整糖尿病治疗方案。上述情况下,如需静脉滴注葡萄糖液,可每2~4g葡萄糖加入1U短效胰岛素。

(4) 胰岛素的抗药性和不良反应:各种胰岛素制剂因本身来源、结构、成分特点及含有一定量的杂质,故有抗原性和致敏性。胰岛素类似物的抗原性与人胰岛素类似。胰岛素抗药性指在无DKA也无拮抗胰岛素因素存在时,每日胰岛素需要量超过100U或200U,机制不明,极少发生。可试用静脉注射20U并观察1/2~1小时,如仍无效,应给予静脉滴注,有时每日剂量可达1000U以上,必要时联合应用糖皮质激素及口服降糖药治疗。由于胰岛素可从已形成的复合物中分离而使循环中游离胰岛素骤增,引起严重低血糖,故应严密监护、及早发现和处理。胰岛素抗药性经适当治疗后可消失。

胰岛素的主要不良反应是低血糖,与剂量过大和(或)饮食失调有关。胰岛素治疗初期可因钠潴留而发生轻度水肿,可自行缓解;部分患者出现视力模糊,为晶状体屈光改变,常于数周内自然恢复。

胰岛素过敏反应通常表现为注射部位瘙痒或荨麻疹样皮疹,罕见严重过敏反应。处理措施包括更换胰岛素制剂,使用抗组胺药和糖皮质激素以及脱敏疗法等。严重者需停止或暂时中断胰岛素治疗。脂肪营养不良为注射部位皮下脂肪萎缩或增生,停止在该部位注射后可缓慢自然恢复,应经常更换注射部位以防止其发生。

3. GLP-1受体激动剂和DPP-Ⅳ抑制剂 现已开发出两类基于肠促胰素的降糖药物应用于临床。

(1) GLP-1受体激动剂:通过激动GLP-1受体而发挥降糖作用。均需皮下注射。目前国内上市的制剂有艾塞那肽(exenatide)和利拉鲁肽(liraglutide)。艾塞那肽约可降低HbA1c 1%,利拉鲁肽可使HbAlc降低1.0%~1.5%,且有显著的降低体重作用。

适应证:可单独或与其他降糖药物合用治疗T2DM,尤其是肥胖、胰岛素抵抗明显者。

禁忌证或不适应证:有胰腺炎病史者禁用。不用于T1DM或DKA的治疗。艾塞那肽禁用于GFR<30ml/min的患者;利拉鲁肽不用于既往有甲状腺髓样癌史或家族史患者。

不良反应:常见胃肠道不良反应(如恶心,呕吐等),多为轻到中度,主要见于初始治疗时,多随治疗时间延长逐渐减轻。此类药物的长期安全性有待进一步观察。

临床应用:①艾塞那肽起始剂量为5μg,每日2次,于早餐和晚餐前60分钟内给药。治疗1个月后,可根据临床反应将剂量增加至10μg,每日2次。②利拉鲁肽的起始剂量为每天0.6mg。至少1周后,剂量应增加至每天1.2mg,部分患者可能需要增加至每天1.8mg。每日注射1次,

笔记

可在任意时间注射，推荐每天同一时间使用，无需根据进餐时间给药。

(2) DPP-Ⅳ抑制剂：抑制DPP-Ⅳ活性而减少GLP-1的失活，提高内源性GLP-1水平。约可降低HbA1c 0.5%～1.0%。单独使用不增加低血糖发生的风险，也不增加体重。

适应证：单药使用，或与二甲双胍联合应用治疗T2DM。

禁忌证或不适应证：禁用于孕妇、儿童和对DPP-Ⅳ抑制剂有超敏反应的患者。不推荐用于重度肝肾功能不全、T1DM或DKA患者的治疗。

不良反应：可能出现头痛、超敏反应、肝酶升高、上呼吸道感染、胰腺炎等不良反应，多可耐受。长期安全性未知。

临床应用：目前在国内上市的有：①西格列汀(sitagliptin)100mg，每日1次；②沙格列汀(saxagliptin)5mg，每日1次；③维格列汀(vildagliptin)50mg，每日1～2次。在肾功能不全的患者中使用时，应注意按照药物说明书减少药物剂量。

(六) T2DM高血糖的管理策略和治疗流程

应依据患者病情特点结合其经济、文化、对治疗的依从性、医疗条件等多种因素，制定个体化的治疗方案，且强调跟踪随访，根据病情变化调整治疗方案，力求达到安全平稳降糖、长期达标。

生活方式干预是T2DM的基础治疗措施，应该贯穿于糖尿病治疗的始终。如果单纯生活方式干预血糖不能达标，应开始药物治疗。首选二甲双胍，如果没有禁忌证，其应一直保留在治疗方案中；不适合二甲双胍治疗者可选择其他种类药物。如单独使用二甲双胍治疗血糖未达标，可加用其他种类的降糖药物。基线HbA1c很高的患者(如≥9.0%)，也可直接开始两种口服降糖药联合或胰岛素治疗。两种口服药联合治疗而血糖仍不达标者，可加用胰岛素治疗(每日1次基础胰岛素或每日1～2次预混胰岛素)或采用3种口服药联合治疗。如血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗或CSII。

(七) 手术治疗糖尿病

近年证实减重手术可明显改善肥胖T2DM患者的血糖控制，甚至可使部分糖尿病患者“缓解”，术后2～5年的T2DM缓解率可达60%～80%。故近年IDF和ADA已将减重手术(代谢手术)推荐为肥胖T2DM的可选择的治疗方法之一；我国也已开展这方面的治疗。但目前各国有关手术治疗的BMI切点不同，应规范手术的适应证，权衡利弊，避免手术扩大化和降低手术长、短期并发症发生的风险；并加强手术前、后对患者的管理。目前还不适合大规模推广。

(八) 胰腺移植和胰岛细胞移植

单独胰腺移植或胰、肾联合移植可解除对胰岛素的依赖，改善生活质量。治疗对象主要为T1DM患者，目前尚局限于伴终末期肾病的T1DM患者；或经胰岛素强化治疗仍难达到控制目标，且反复发生严重代谢紊乱者。然而，由于移植后发生的免疫排斥反应，往往会导致移植失败，故必须长期应用免疫抑制剂。

同种异体胰岛移植可使部分T1DM患者血糖水平维持正常达数年。但供体来源的短缺和需要长期应用免疫抑制剂限制了该方案在临床上的广泛推广。且移植后患者体内功能性胰岛细胞的存活无法长期维持，移植后随访5年的患者中不依赖胰岛素治疗的比率低于10%。近年还发现采用造血干细胞或间充质干细胞治疗糖尿病具有潜在的应用价值，但此治疗方法目前尚处于临床前研究阶段。

(九) 糖尿病慢性并发症的防治原则

糖尿病慢性并发症是患者致残、致死的主要原因，强调早期防治。T1DM病程≥5年者及所有T2DM患者确诊后应每年进行慢性并发症筛查。现有证据显示：仅严格控制血糖对预防和延缓T2DM患者慢性并发症发生发展的作用有限，特别是那些长病程、已发生CVD或伴有多个心

笔记

血管危险因子的患者，所以应早期和积极全面控制 CVD 危险因素。

1. 血压一般应控制在 130/80mmHg 以下；如尿蛋白排泄量 > 1g/24h，应控制在 < 125/75mmHg。可选择血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）、钙通道阻滞剂（CCB）、利尿剂、β受体拮抗剂等药物，其中首选 ACEI 或 ARB；常需要多种降压药物联合应用。

2. 调脂治疗的首要目标是 LDL-C；LDL-C 控制目标<2.6mmol/L，极高危患者应<2.07mmol/L 或较基线降低 30% ~40%；首选他汀类药物；如 TG>4.5mmol/L，应先用贝特类药物，以减少发生急性胰腺炎的风险。

3. 阿司匹林（75 ~150mg/d）可用于 CVD 的一级和二级预防。对不适用阿司匹林的患者，可使用氯吡格雷（75mg/d）替代。

4. 严格的血糖控制可预防或延缓 T1DM 和 T2DM 蛋白尿的发生和进展。已有微量白蛋白尿而血压正常的早期肾病患者应用 ACEI 或 ARB 也可延缓肾病的进展；一旦进展至临床糖尿病肾病期，治疗的重点是矫正高血压和减慢 GFR 下降速度。ACEI 或 ARB 除可降低血压外，还可减轻蛋白尿和使 GFR 下降延缓。糖尿病肾病（Ⅳ期）饮食蛋白量为每天每公斤体重 0.8g，以优质动物蛋白为主；GFR 进一步下降后减至 0.6g 并加用复方 α-酮酸。尽早使用促红细胞生成素（EPO）纠正贫血，治疗维生素 D-钙磷失平衡可明显改善进展期患者的生活质量和预后。应比非糖尿病肾病患者更早启动肾脏替代治疗。

5. 综合眼科检查包括散瞳后眼底检查、彩色眼底照相，必要时行荧光造影检查。重度 NPDR 应尽早接受视网膜光凝治疗；PDR 患者存在威胁视力情况时（如玻璃体积血不吸收、视网膜前出现纤维增殖、黄斑水肿或视网膜脱离等）应尽早行玻璃体切割手术，争取尽可能保存视力。妊娠期间更需严密随访。

6. 早期严格控制血糖并保持血糖稳定是糖尿病神经病变最重要和有效的防治方法；其他如甲钴胺、前列腺素类似物、醛糖还原酶抑制剂等有一定的作用；对痛性糖尿病神经病变可选用抗惊厥药、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂或三环类抗忧郁药物等。

7. 所有患者都应定期行足部检查（包括足部体查、保护性感觉的测试、下肢动脉病变检查等），并进行足部自我护理的教育；对高危足应防止外伤、感染，积极治疗血管和神经病变。对已发生足部溃疡者要鉴别溃疡的性质，给予规范化处理，以降低截肢率和医疗费用。

（十）糖尿病合并妊娠及 GDM 的管理

糖尿病合并妊娠以及 GDM 均与先兆子痫、大于胎龄儿、剖宫产及肩难产等母婴并发症有关，故整个妊娠期糖尿病控制对确保母婴安全至关重要。由于胎儿发生先天性畸形危险性最大的时期是停经 9 周前及受孕 7 周内，因而糖尿病妇女应在接受胰岛素治疗使血糖控制达标后才受孕。受孕前应进行全面检查，由糖尿病医师和妇产科医师共同评估是否适合妊娠。尽早对 GDM 进行诊断，确诊后即按诊疗常规进行管理。医学营养治疗原则与非妊娠患者相同，务使孕妇体重正常增长。应选用胰岛素控制血糖；虽然国外有文献报道二甲双胍和格列本脲应用于妊娠期患者有效、安全，但我国目前尚未批准任何口服降糖药用于妊娠期高血糖的治疗。密切监测血糖，控制餐前 PG 3.3 ~5.3mmol/L，餐后 1h PG≤7.8mmol/L，2h PG≤6.7mmol/L，HbA1c 在 6.0% 以下，避免低血糖。密切监测胎儿情况和孕妇的血压、肾功能、眼底等。根据胎儿和母亲的具体情况，选择分娩时间和方式。产后注意对新生儿低血糖症的预防和处理。GDM 患者应在产后 6 ~12 周筛查是否有永久性糖尿病，如果血糖正常，应至少每 3 年进行一次糖尿病筛查。

（十一）围术期管理

择期手术前应尽量将空腹血糖控制在<7.8mmol/L 及餐后血糖<10mmol/L；接受大、中型手术者术前改为胰岛素治疗；并对可能影响手术预后的糖尿病并发症进行全面评估。需急诊手术

笔记

而又存在酸碱、水电解质平衡紊乱者应及时纠正。术中、术后密切监测血糖，围术期血糖控制在8.0～10.0mmol/L较安全。

【预防】

各级政府、卫生部门、社会各界共同参与糖尿病的预防、治疗、教育、保健计划。以自身保健和社区支持为主要内容，提倡合理膳食，经常运动，防止肥胖。给予T2DM病高危人群适当生活方式干预可显著延迟或预防T2DM的发生。

第二节　糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）为最常见的糖尿病急症。以高血糖、酮症和酸中毒为主要表现，是胰岛素不足和拮抗胰岛素激素过多共同作用所致的严重代谢紊乱综合征。酮体包括β-羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮。糖尿病加重时，胰岛素缺乏致三大代谢紊乱，不但血糖明显升高，而且脂肪分解增加，脂肪酸在肝脏经β氧化产生大量乙酰辅酶A，由于糖代谢紊乱，草酰乙酸不足，乙酰辅酶A不能进入三羧酸循环氧化供能而缩合成酮体；同时由于蛋白合成减少，分解增加，血中成糖、成酮氨基酸均增加，使血糖、血酮进一步升高。DKA分为几个阶段：①早期血酮升高称酮血症，尿酮排出增多称酮尿症，统称为酮症；②酮体中β-羟丁酸和乙酰乙酸为酸性代谢产物，消耗体内储备碱，初期血pH正常，属代偿性酮症酸中毒，晚期血pH下降，为失代偿性酮症酸中毒；③病情进一步发展，出现神志障碍，称糖尿病酮症酸中毒昏迷。目前本症因延误诊断和缺乏合理处理而造成死亡的情况仍较常见。

【诱因】

T1DM患者有自发DKA倾向，T2DM患者在一定诱因作用下也可发生DKA。DKA最常见的诱因是感染。其他诱因包括胰岛素治疗中断或不适当减量、各种应激、酗酒以及某些药物（如糖皮质激素、拟交感药物等）。另有2%～10%原因不明。

【病理生理】

（一）酸中毒

β-羟丁酸、乙酰乙酸以及蛋白质分解产生的有机酸增加，循环衰竭，肾脏排出酸性代谢产物减少导致酸中毒。酸中毒可使胰岛素敏感性降低；组织分解增加，K^+从细胞内逸出；抑制组织氧利用和能量代谢。严重酸中毒使微循环功能恶化，降低心肌收缩力，导致低体温和低血压。当血pH降至7.2以下时，刺激呼吸中枢引起呼吸加深加快；低至7.0～7.1时，可抑制呼吸中枢和中枢神经功能，诱发心律失常。

（二）严重失水

高血糖、高血酮和各种酸性代谢产物引起渗透性利尿，酮体从肺排出又带走大量水分，厌食、恶心、呕吐使水分入量减少，从而引起细胞外失水；血浆渗透压增加，水从细胞内向细胞外转移引起细胞内失水。

（三）电解质平衡紊乱

渗透性利尿同时使钠、钾、氯、磷酸根等大量丢失，厌食、恶心、呕吐使电解质摄入减少，引起电解质代谢紊乱。DKA时体内总钠缺失，但因失水血液浓缩，就诊时血钠水平可能表现为正常、低于或高于正常。胰岛素作用不足，钾离子（K^+）从细胞内逸出导致细胞内失钾，体内严重缺钾；由于血液浓缩、肾功能减退时K^+滞留以及酸中毒致K^+从细胞内转移到细胞外，因此血钾浓度可正常甚或增高。随着治疗过程中补充血容量（稀释作用），尿K^+排出增加，以及纠正酸中毒及应用胰岛素使K^+转入细胞内，可出现严重低血钾，诱发心律失常，甚至心脏骤停。

（四）携带氧系统失常

DKA时红细胞糖化血红蛋白（GHb）增加以及2,3二磷酸甘油酸（2,3-DPG）减少，使血红蛋

笔记

白与氧亲和力增高，血氧离解曲线左移。酸中毒时，血氧离解曲线右移，释放氧增加（Bohr 效应），起代偿作用。若纠正酸中毒过快，失去这一代偿作用，可使组织缺氧加重，引起脏器功能紊乱，尤以脑缺氧加重、导致脑水肿最为重要。

（五）周围循环衰竭和肾功能障碍

严重失水，血容量减少和微循环障碍可导致低血容量性休克。肾灌注量减少引起少尿或无尿，严重者发生急性肾衰竭。

（六）中枢神经功能障碍

严重酸中毒、失水、缺氧、体循环及微循环障碍可导致脑细胞失水或水肿、中枢神经功能障碍。此外，治疗不当如过快过多补充碳酸氢钠会导致反常性脑脊液酸中毒加重，血糖下降过快或输液过多过快、渗透压不平衡可引起继发性脑水肿并加重中枢神经功能障碍。

【临床表现】

早期三多一少症状加重；酸中毒失代偿后，疲乏、食欲减退、恶心、呕吐，多尿、口干、头痛、嗜睡，呼吸深快，呼气中有烂苹果味（丙酮）；后期严重失水，尿量减少、眼眶下陷、皮肤黏膜干燥，血压下降、心率加快，四肢厥冷；晚期不同程度意识障碍，昏迷。少数患者表现为腹痛，酷似急腹症，易误诊。虽然患者常有感染，但其临床表现可被 DKA 的表现所掩盖，且往往因外周血管扩张而体温不高，甚至偏低，是预后不良的表现。

【实验室检查】

（一）尿

尿糖强阳性、尿酮阳性，可有蛋白尿和管型尿。

（二）血

血糖增高，一般为 16.7～33.3mmol/L，有时可达 55.5mmol/L 以上。血酮体升高，>1.0mmol/L 为高血酮，>3.0mmol/L 提示可有酸中毒。血 β-羟丁酸升高。血实际 HCO_3^- 和标准 HCO_3^- 降低，CO_2结合力降低，酸中毒失代偿后血 pH 下降；剩余碱负值增大，阴离子间隙增大，与 HCO_3^- 降低大致相等。血钾在治疗前可正常、偏低或偏高，治疗后若补钾不足可严重降低。血钠、血氯降低，血尿素氮和肌酐常偏高。血浆渗透压轻度上升。部分患者即使无胰腺炎存在，也可出现血清淀粉酶和脂肪酶升高，治疗后数天内降至正常。即使无合并感染，也可出现白细胞数及中性粒细胞比例升高。

【诊断与鉴别诊断】

早期诊断是决定治疗成败的关键，临床上对于原因不明的恶心、呕吐、酸中毒、失水、休克、昏迷的患者，尤其是呼吸有酮味（烂苹果味）、血压低而尿量多者，不论有无糖尿病病史，均应想到本病的可能性。立即查末梢血糖、血酮、尿糖、尿酮，同时抽血查血糖、血酮、β-羟丁酸、尿素氮、肌酐、电解质、血气分析等以肯定或排除本病。

如血糖>11mmol/L 伴酮尿和酮血症，血 pH<7.3 及（或）血碳酸氢根<15mmol/L 可诊断为 DKA。

DKA 诊断明确后，尚需判断酸中毒严重程度：pH<7.3 或碳酸氢根<15mmol/L 为轻度；pH<7.2 或碳酸氢根<10mmol/L 为中度；pH<7.1 或碳酸氢根<5mmol/L 则为严重酸中毒。

临床上凡出现高血糖、酮症和酸中毒表现之一者都需要排除 DKA。鉴别诊断主要包括：①其他类型糖尿病昏迷：低血糖昏迷、高渗高血糖综合征、乳酸性酸中毒。②其他疾病所致昏迷：尿毒症、脑血管意外等。部分患者以 DKA 作为糖尿病的首发表现，某些病例因其他疾病或诱发因素为主诉，有些患者 DKA 与尿毒症或脑卒中共存等使病情更为复杂，应注意辨别。

【防治】

强调预防为主。良好控制糖尿病，及时防治感染和其他诱因，是主要的预防措施。

对早期酮症患者，仅需给予足量胰岛素及补充液体，严密观察病情，定期查血糖、血酮，调整

笔记

胰岛素剂量;对酸中毒甚至昏迷患者一旦诊断应立即积极抢救。

治疗原则:尽快补液以恢复血容量、纠正失水状态;降低血糖;纠正电解质及酸碱平衡失调;同时积极寻找和消除诱因,防治并发症,降低病死率。

(一)补液

是治疗的关键环节。只有在有效组织灌注改善、恢复后,胰岛素的生物效应才能充分发挥。基本原则为"先快后慢,先盐后糖"。轻度脱水不伴酸中毒者可以口服补液,中度以上的DKA患者须进行静脉补液。通常先使用生理盐水。输液量和速度的掌握非常重要,DKA失水量可达体重10%以上。开始时输液速度较快,在1~2小时内输入0.9%氯化钠1000~2000ml,前4小时输入所计算失水量1/3的液体,以便尽快补充血容量,改善周围循环和肾功能。如治疗前已有低血压或休克,经快速输液仍不能有效升高血压,应输入胶体溶液并采用其他抗休克措施。以后根据血压、心率、每小时尿量、末梢循环情况及有无发热、吐泻等决定输液量和速度,老年患者及有心、肾疾病患者必要时根据中心静脉压指导治疗。24小时输液量应包括已失水量和部分继续失水量。当血糖下降至13.9mmol/L时,根据血钠情况以决定改为5%葡萄糖液或葡萄糖生理盐水,并按每2~4g葡萄糖加入1U短效胰岛素。鼓励患者喝水,减少静脉补液量;也可使用胃管灌注温0.9%氯化钠或温开水,但要分次少量缓慢灌注,避免呕吐而造成误吸,不宜用于有呕吐、胃肠胀气或上消化道出血者。对于心、肾功能不全的患者,应避免补液过度,在严密监测血浆渗透压,心、肺、肾功能和神志状态下调整补液量和速度。

(二)胰岛素治疗

一般采用小剂量(短效)胰岛素治疗方案,即每小时给予每公斤体重0.1U胰岛素,使血清胰岛素浓度恒定达到100~200μU/ml,这已有抑制脂肪分解和酮体生成的最大效应以及相当强的降低血糖效应,而促进钾离子运转的作用较弱。通常将短效胰岛素加入生理盐水中持续静脉滴注(应另建输液途径),亦可间歇静脉注射。以上2种方案均可加用首次负荷量,静脉注射短效胰岛素10~20U。血糖下降速度一般以每小时约降低3.9~6.1mmol/L为宜,每1~2小时复查血糖;若在补足液量的情况下,开始治疗2小时后血糖下降不理想或反而升高,胰岛素剂量应加倍。当血糖降至13.9mmol/L时开始输入5%葡萄糖溶液(或葡萄糖生理盐水),并按比例加入胰岛素,此时仍需每4~6小时复查血糖,调节输液中胰岛素的比例及每4~6小时皮下注射一次短效胰岛素约4~6U,使血糖水平稳定在较安全的范围内。病情稳定后过渡到胰岛素常规皮下注射。

(三)纠正电解质及酸碱平衡失调

本症酸中毒主要由酮体中酸性代谢产物引起,经输液和胰岛素治疗后,酮体水平下降,酸中毒可自行纠正,一般不必补碱。但严重酸中毒影响心血管、呼吸和神经系统功能,应给予相应治疗,但补碱不宜过多、过快。补碱指征为血pH<7.1,HCO_3^-<5mmol/L。应采用等渗碳酸氢钠(1.25%~1.4%)溶液,或将5%碳酸氢钠84ml加注射用水至300ml配成1.4%等渗溶液,一般仅给1~2次。补碱过多过快,可产生不利影响,包括脑脊液反常性酸中毒加重、组织缺氧加重、血钾下降和反跳性碱中毒等。

DKA患者有不同程度失钾。如上所述,治疗前的血钾水平不能真实反映体内缺钾程度,补钾应根据血钾和尿量:治疗前血钾低于正常,在开始胰岛素和补液治疗同时立即开始补钾;血钾正常、尿量>40ml/h,也立即开始补钾;血钾正常、尿量<30ml/h,暂缓补钾,待尿量增加后再开始补钾;血钾高于正常,暂缓补钾。氯化钾部分稀释后静脉输入、部分口服。治疗过程中定期监测血钾和尿量,调整补钾量和速度。病情恢复后仍应继续口服钾盐数天。

(四)处理诱发病和防治并发症

在抢救过程中要注意治疗措施之间的协调及从一开始就重视防治重要并发症,特别是脑水肿和肾衰竭,维持重要脏器功能。

笔记

1. 休克 如休克严重且经快速输液后仍不能纠正,应详细检查并分析原因,例如确定有无并发感染或急性心肌梗死,并给予相应措施。

2. 严重感染 是本症常见诱因,亦可继发于本症。因 DKA 可引起低体温和血白细胞数升高,故不能以有无发热或血象改变来判断,应积极处理。

3. 心力衰竭、心律失常 年老或合并冠心病者补液过多可导致心力衰竭和肺水肿,应注意预防。可根据血压、心率、中心静脉压、尿量等调整输液量和速度,酌情应用利尿药和正性肌力药。血钾过低、过高均可引起严重心律失常,宜用心电图监护,及时治疗。

4. 肾衰竭 是本症主要死亡原因之一,与原来有无肾病变、失水和休克程度及持续时间、有无延误治疗等密切相关。强调注意预防,治疗过程中密切观察尿量变化,及时处理。

5. 脑水肿 病死率甚高,应着重预防、早期发现和治疗。脑水肿常与脑缺氧、补碱或补液不当、血糖下降过快等有关。如经治疗后,血糖有所下降,酸中毒改善,但昏迷反而加重,或虽然一度清醒又再次昏迷,或出现烦躁、心率慢而血压偏高、肌张力增高,应警惕脑水肿的可能。可给予地塞米松、呋塞米,或给予白蛋白。慎用甘露醇。

6. 因酸中毒引起呕吐或伴有急性胃扩张者,可用 1.25% 碳酸氢钠溶液洗胃,清除残留食物,预防吸入性肺炎。

(五)护理

良好的护理是抢救 DKA 的重要环节。应按时清洁口腔、皮肤,预防压疮和继发性感染。细致观察病情变化,准确记录神志状态、瞳孔大小和反应、生命体征、出入水量等。

抢救重症 DKA 是一门艺术,在掌握治疗原则的基础上,密切观察病情变化使治疗措施个体化是抢救成功的关键。

第三节 高渗高血糖综合征

高渗高血糖综合征(hyperosmolar hyperglycemic syndrome,HHS)是糖尿病急性代谢紊乱的另一临床类型,以严重高血糖、高血浆渗透压、脱水为特点,无明显酮症,患者可有不同程度的意识障碍或昏迷(<10%)。部分患者可伴有酮症。主要见于老年 T2DM 患者,超过 2/3 的患者原来无糖尿病病史。

诱因为引起血糖增高和脱水的因素:急性感染、外伤、手术、脑血管意外等应激状态,使用糖皮质激素、利尿剂、甘露醇等药物,水摄入不足或失水,透析治疗,静脉高营养疗法等。有时在病程早期因误诊而输入大量葡萄糖液或因口渴而摄入大量含糖饮料可诱发本病或使病情恶化。

本病起病缓慢,最初表现为多尿、多饮,但多食不明显或反而食欲减退,以致常被忽视。渐出现严重脱水和神经精神症状,患者反应迟钝、烦躁或淡漠、嗜睡,逐渐陷入昏迷、抽搐,晚期尿少甚至尿闭。就诊时呈严重脱水,可有神经系统损害的定位体征,往往易被误诊为中风。无酸中毒样大呼吸。与 DKA 相比,失水更为严重、神经精神症状更为突出。

实验室检查:血糖达到或超过 33.3mmol/L(一般为 33.3 ~ 66.8mmol/L),有效血浆渗透压达到或超过 320mOsm/L(一般为 320 ~ 430mOsm/L)可诊断本病[有效血浆渗透压(mOsm/L)= 2 ×(Na^++K^+)+血糖(均以 mmol/L 计算)]。血钠正常或增高。尿酮体阴性或弱阳性,一般无明显酸中毒,借此与 DKA 鉴别,但有时两者可同时存在。

本症病情危重、并发症多,病死率高于 DKA,强调早期诊断和治疗。临床上凡遇原因不明的脱水、休克、意识障碍及昏迷均应想到本病的可能性,尤其是血压低而尿量多者,不论有无糖尿病史,均应进行有关检查以肯定或排除本病。

治疗原则同 DKA。本症失水比 DKA 更为严重,可达体重的 10% ~15%,输液要更为积极小心,24 小时补液量可达 6000 ~10 000ml。目前多主张治疗开始时用等渗溶液如 0.9% 氯化钠,因

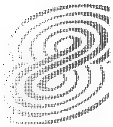
笔记

大量输入等渗液不会引起溶血,有利于恢复血容量,纠正休克,改善肾血流量,恢复肾脏调节功能。休克患者应另予血浆或全血。如无休克或休克已纠正,在输入生理盐水后血浆渗透压高于350mOsm/L,血钠高于155mmol/L,可考虑输入适量低渗溶液如0.45%氯化钠。视病情可考虑同时给予胃肠道补液。当血糖下降至16.7mmol/L时应开始输入5%葡萄糖液并按每2~4g葡萄糖加入1U胰岛素。

应注意高血糖是维护患者血容量的重要因素,如血糖迅速降低而补液不足,将导致血容量和血压进一步下降。胰岛素治疗方法与DKA相似,以每小时每公斤体重0.05~0.1U的速率静脉滴注胰岛素,一般来说本症患者对胰岛素较敏感,因而胰岛素用量较小。补钾要更及时,一般不补碱。应密切观察从脑细胞脱水转为脑水肿的可能,患者可一直处于昏迷状态,或稍有好转后又陷入昏迷,应密切注意病情变化,及早发现和处理。

(严 励)

笔记



第二十二章　低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)是一组多种病因引起的以静脉血浆葡萄糖(简称血糖)浓度过低,临床上以交感神经兴奋和脑细胞缺糖为主要特点的综合征。按照传统的 Whipple 三联症,一般以静脉血浆葡萄糖浓度低于2.8mmol/L(50mg/dl)作为低血糖的标准。

【病因和临床分类】

临床上按低血糖症的发生与进食的关系分为空腹(吸收后)低血糖症和餐后(反应性)低血糖症(表7-22-1)。空腹低血糖症主要病因是不适当的高胰岛素血症,餐后低血糖症是胰岛素反应性释放过多。临床上反复发生空腹低血糖提示有器质性疾病;餐后引起的反应性低血糖症,多见于功能性疾病。某些器质性疾病(如胰岛素瘤)虽以空腹低血糖为主,但也可有餐后低血糖发作。

表7-22-1　低血糖的临床分类

一、空腹(吸收后)低血糖症
1. 内源性胰岛素分泌过多
胰岛β细胞疾病:胰岛素瘤、胰岛增生
胰岛素分泌过多:促胰岛素分泌剂如磺酰脲类、苯甲酸类衍生物所致
自身免疫性低血糖:胰岛素抗体、胰岛素受体抗体、胰岛β细胞抗体
异位胰岛素分泌
2. 药物性:外源性胰岛素、磺酰脲类及饮酒、喷他脒、奎宁、水杨酸盐等
3. 重症疾病:肝衰竭、心力衰竭、肾衰竭、脓毒血症、营养不良等
4. 胰岛素拮抗激素缺乏:胰高血糖素、生长激素、皮质醇及肾上腺单一或多种激素缺乏
5. 胰外肿瘤
二、餐后(反应性)低血糖症
1. 糖类代谢酶的先天性缺乏:遗传性果糖不耐受症、半乳糖血症
2. 特发性反应性低血糖症
3. 滋养性低血糖症(包括倾倒综合征)
4. 肠外营养(静脉高营养)治疗
5. 功能性低血糖症
6. 2型糖尿病早期出现的进餐后期低血糖症

【病理生理】

脑细胞所需要的能量几乎完全来自葡萄糖。血糖下降至2.8~3.0mmol/L(50~55mg/dl)时,胰岛素分泌受抑制,升糖激素(胰高血糖素、肾上腺素、生长激素和糖皮质激素等)的分泌增加,出现交感神经兴奋症状。血糖下降至2.5~2.8mmol/L(45~50mg/dl)时,大脑皮层受抑制,继而波及皮层下中枢包括基底节、下丘脑及自主神经中枢,最后累及延髓;低血糖纠正后,按上述顺序逆向恢复。

【临床表现】

低血糖呈发作性,时间及频率随病因不同而异,非特异性症状千变万化。低血糖症的临床表现可归纳为以下两个方面。

(一)自主(交感)神经过度兴奋表现

低血糖发作时由于交感神经和肾上腺髓质释放肾上腺素、去甲肾上腺素和一些肽类物质,

笔记

临床表现为出汗、饥饿、感觉异常、流涎、颤抖、心悸、紧张、焦虑、软弱无力、面色苍白、心率加快、四肢冰凉、收缩压轻度升高等。

（二）脑功能障碍的表现

亦称神经低血糖症状，是大脑缺乏足量葡萄糖供应时功能失调的一系列表现。初期为精神不集中，思维和语言迟钝，头晕、嗜睡、视物不清、步态不稳，可有幻觉、躁动、易怒、行为怪异等精神症状。皮层下受抑制时可出现骚动不安，甚而强直性惊厥、锥体束征阳性。波及延脑时进入昏迷状态，各种反射消失。如果低血糖持续得不到纠正，常不易逆转甚至死亡。

低血糖时临床表现的严重程度取决于：①低血糖的程度；②低血糖发生的速度及持续时间；③机体对低血糖的反应性；④年龄等。低血糖时机体的反应个体差别很大，低血糖症状在不同的个体变异性较大，但在同一个体可基本相似。长期慢性低血糖者多有一定的适应能力，临床表现不太显著，以中枢神经功能障碍表现为主。糖尿病患者由于血糖快速下降，即使血糖高于2.8mmol/L，也可出现明显的交感神经兴奋症状，称为“低血糖反应（reactive hypoglycemia）”。部分患者虽然低血糖但无明显症状，往往不被觉察，极易进展成严重低血糖症，陷于昏迷或惊厥称为未察觉低血糖症（hypoglycemia unawareness）。

低血糖症对大脑的早期发育有害，5岁以下儿童反复发生低血糖症会对智商产生永久性损伤。对于病情重笃的患者，有肝、肾、心脏、脑等多器官功能损害者，应重视低血糖症的发生；患者可因年老衰弱，意识能力差，常无低血糖症状；慢性肾上腺皮质功能减退、营养不良、感染、败血症等均易导致低血糖症，应格外引起注意。

【诊断与鉴别诊断】

（一）低血糖症的确立

根据低血糖典型表现（Whipple 三联征）可确定：①低血糖症状；②发作时血糖低于2.8mmol/L；③供糖后低血糖症状迅速缓解。少数空腹血糖降低不明显或处于非发作期的患者，应多次检测有无空腹或吸收后低血糖，必要时采用48～72小时禁食试验。

（二）评价低血糖症的实验室检查

1. 血浆胰岛素测定 低血糖发作时，应同时测定血浆葡萄糖、胰岛素和C肽水平，以证实有无胰岛素和C肽不适当分泌过多。血糖<2.8mmol/L时相应的胰岛素浓度≥36pmol/L（≥6mU/L；放射免疫法，灵敏度为5mU/L）或胰岛素浓度≥18pmol/L（≥3mU/L；ICMA法，灵敏度≤1mU/L）提示低血糖为胰岛素分泌过多所致。

2. 胰岛素释放指数 为血浆胰岛素（mU/L）与同一血标本测定的血糖值（mg/dl）之比。正常人该比值<0.3，多数胰岛素瘤患者>0.4，甚至1.0以上；血糖不低时此值>0.3无临床意义。

3. 血浆胰岛素原和C肽测定 参考Marks和Teale诊断标准：血糖<3.0mmol/L，C肽>300pmol/L，胰岛素原>20pmol/L，应考虑胰岛素瘤。胰岛素瘤患者血浆胰岛素原比总胰岛素值常大于20%，可达30%～90%，说明胰岛素瘤可分泌较多胰岛素原。

4. 48～72小时饥饿试验 少数未觉察的低血糖或处于非发作期以及高度怀疑胰岛素瘤的患者应在严密观察下进行，试验期应鼓励患者活动。开始前取血标本测血糖、胰岛素、C肽，之后每6小时一次，若血糖≤3.3mmol/L时，应改为每1～2小时一次；血糖<2.8mmol/L且患者出现低血糖症状时结束试验；如已证实存在Whipple三联症，血糖<3.0mmol/L即可结束，但应先取血标本，测定血糖、胰岛素、C肽和β-羟丁酸浓度。必要时可以静推胰高血糖素1mg，每10分钟测血糖，共3次。C肽>200pmol/L（ICMA）或胰岛素原>5pmol/L（ICMA）可认为胰岛素分泌过多。如胰岛素水平高而C肽水平低，可能为外源性胰岛素的因素。若β-羟丁酸浓度水平<2.7mmol/L或注射胰高血糖素后血糖升高幅度<1.4mmol/L为胰岛素介导的低血糖症。

5. 延长（5小时）口服葡萄糖耐量试验 主要用于鉴别2型糖尿病早期出现的餐后晚发性低血糖症。方法：口服75g葡萄糖，测定服糖前、服糖后30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时和

笔记

5 小时的血糖、胰岛素和 C 肽。该试验可判断有无内源性胰岛素分泌过多，有助于低血糖症的鉴别诊断。

（三）鉴别诊断

低血糖症的表现并非特异，表现以交感神经兴奋症状为主的易于识别，以脑缺糖为主要表现者，有时可误诊为精神病、神经疾患（癫痫、短暂脑缺血发作）或脑血管意外等。鉴别诊断见图 7-22-1。

低血糖可疑
糖尿病药物治疗
无糖尿病
调整治疗方案
低血糖伴有临床线索
外表健康者
明显改善
空腹低血糖
空腹血糖
低血糖三联征
<2.8mmol/L
2.8~3.9mmol/L
>3.9mmol/L
胰岛素低值
病史
确定并治疗特异性低血糖征
饥饿72h
明显
不明显
↓胰岛素
↓C肽
<2.8mmol/L
>2.8mmol/L
腹外空腹低血糖
症状、血糖、胰岛素、C肽，磺酰脲类（胰岛素抗体）
肠胃病史（+）
肠胃病史（-）
胰岛素↑ C肽↑
↑胰岛素 ↓C肽
混合膳食
磺酰脲类（-）胰岛素抗体（-）
磺酰脲类（+）
胰岛素抗体（+）
低血糖三联征
无低血糖三联征
胰外胰岛素受体抗体
胰岛素瘤
磺酰脲类药低血糖
自身免疫性低血糖
外源性胰岛素
反应性低血糖
排除低血糖

图 7-22-1 怀疑低血糖症的诊断步骤

【预防和治疗】

（一）低血糖的预防

临床医生必须熟悉掌握低血糖的诊断线索，包括酗酒史，用药史，相关疾病史等，应加强合理用药并提倡少饮酒。对于不明原因的脑功能障碍症状应及时监测血糖。反复严重低血糖发作且持续时间长者，可引起不可逆转的脑损害，故应及早识别、及时防治。疑胰岛素瘤者，则应

笔记

术前明确定位并进行肿瘤切除术，预后大多良好。

（二）低血糖的治疗

治疗包括两方面：一是解除神经缺糖症状，二是纠正导致低血糖症的各种潜在原因。对轻度到中等度的低血糖，口服糖水、含糖饮料，或进食糖果、饼干、面包、馒头等即可缓解。对于药物性低血糖，应及时停用相关药物。重者和疑似低血糖昏迷的患者，应及时测定毛细血管血糖，甚至无需血糖结果，及时给予50%葡萄糖液60～100ml静脉注射，继以5%～10%葡萄糖液静脉滴注，必要时可加用氢化可的松100mg和（或）胰高血糖素0.5～1mg肌内或静脉注射。神志不清者，切忌喂食以避免呼吸道窒息。

［附］常见的低血糖症

【胰岛素瘤】

胰岛素瘤（insulinoma）是器质性低血糖症中最常见的原因，其中胰岛β细胞腺瘤约占84%（90%为单腺瘤，10%为多腺瘤），其次为腺癌，弥漫性胰岛β细胞增生少见。肿瘤多位于胰腺内，胰头、胰体、胰尾分布几率基本相等，女性发病率高于男性；异位者极少见。胰岛素瘤可为家族性，可与甲状旁腺瘤和垂体瘤并存（多发性内分泌腺瘤病Ⅰ型，MEN-1）。个别胰岛素瘤还同时分泌胃泌素、胰高血糖素、ACTH、生长抑素等。CT、MRI、选择性胰血管造影和超声内镜有助于肿瘤的定位，最好通过术中超声和用手探查来定位。

手术切除肿瘤是本病的根治手段，10年远期生存率大于85%。除恶性胰岛素瘤外，预后良好。不能手术或手术未成功者可考虑用二氮嗪（diazoxide）300～400mg/d，分次服。无法手术切除的胰岛β细胞癌或癌术后的辅助治疗，可应用链脲佐菌素（streptozotocin）或其类似物吡葡亚硝脲（chlorozotocin）。

【胰岛素自身免疫综合征】

患者血中有胰岛素自身抗体和反常性低血糖症，且从未用过胰岛素，多见于日本和朝鲜人，与HLAⅡ类等位基因DRB1*0406、DRB1*0301和DRB1*0302有关。低血糖常常发生在餐后3～4小时，其发生与胰岛素抗体免疫复合体解离、释放游离胰岛素过多有关。可见于应用含巯基药物如治疗Graves病的甲巯咪唑以及卡托普利、青霉胺等。本症还可合并其他自身免疫病，如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎等。应用糖皮质激素有效。

胰岛素受体抗体引起的低血糖症多发生在女性，常表现为严重的神经低血糖症。

【反应性低血糖症（非空腹低血糖症）】

为餐后早期（2～3小时）和后期（3～5小时）低血糖症，也称为食饵性低血糖症。包括：①胃切除后食饵性低血糖症：因迷走神经功能亢进，促使胃肠激素刺激胰岛β细胞分泌过多的胰岛素，从而导致急性低血糖症。防治该类低血糖常采取减少富含糖类的食物、增加富含脂肪和蛋白质的食物，甚至服用抗胆碱药。②功能性食饵性低血糖症：患者并无手术史，常有疲乏、焦虑、紧张、易激动、软弱、易饥饿、颤抖，与多动强迫行为有关。③胰岛增生伴低血糖症：患者并无胰岛素使用史，也无Kir6.2和SUR1突变，无遗传家族史，胰部分切除可能有效。④进餐后期低血糖症：多见于肥胖合并糖尿病者，因胰岛β细胞胰岛素释放延迟，释放量增加，从而引起晚发性低血糖症。改变生活方式，减轻体重，应用药物（α葡萄糖苷酶抑制剂、餐时血糖调节剂）可缓解低血糖的发生。

【药源性低血糖症】

随着糖尿病患病率的增加，胰岛素制剂和磺酰脲类及非磺酰脲类促胰岛素分泌剂的应用也增多，严格控制高血糖不可避免地出现低血糖。上述药物通过增加胰岛素分泌，增加外周组织对葡萄糖的摄取、利用和减少肝糖生成引起低血糖。主要见于药物应用剂量过大、用法不当、摄食不足和不适当的运动等。老年和合并肾功能不全的糖尿病患者，应用氯磺丙脲、格列本脲极

笔记

易发生严重、顽固和持续的低血糖；合并自主神经病变的糖尿病患者，可发生未察觉的低血糖症。因此上述降糖药物宜从小剂量开始，密切监测血糖变化，防止因低血糖症而诱发的脑血管意外和（或）心肌梗死。糖尿病患者应用胰岛素和胰岛素促分泌剂治疗时，应注意合并其他用药时的相互作用，许多药物如喷他脒、水杨酸类、对乙酰氨基酚、磺胺甲噁唑、三环类抗抑郁药、ACEI 等可增强降糖作用，有诱发低血糖的危险。鉴于临床应用与低血糖有关的药物十分普遍，诊断时应引起足够的重视。

（苗志敏）

笔记



第二十三章　血脂异常和脂蛋白异常血症

血脂异常（dyslipidemia）指血浆中脂质量和质的异常，通常指血浆中胆固醇和（或）甘油三酯（TG）升高，也包括高密度脂蛋白胆固醇降低。由于脂质不溶或微溶于水，在血浆中与蛋白质结合以脂蛋白的形式存在，因此，血脂异常实际上表现为脂蛋白异常血症（dyslipoproteinemia）。血脂异常以及与其他心血管风险因素相互作用导致动脉粥样硬化，增加心脑血管病的发病率和死亡率。防治血脂异常对提高生活质量、延长寿命具有重要意义。

【血脂和脂蛋白概述】

（一）血脂、脂蛋白和载脂蛋白

血脂是血浆中的中性脂肪（甘油三酯和胆固醇）和类脂（磷脂、糖脂、固醇、类固醇）的总称。

血浆脂蛋白是由蛋白质[载脂蛋白（apoprotein，Apo）]和甘油三酯、胆固醇、磷脂等组成的球形大分子复合物。血浆脂蛋白分为5大类（超速离心法）：乳糜微粒（chylomicron，CM）、极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）、中间密度脂蛋白（intermediate-density lipoprotein，IDL）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）和高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）。这5类脂蛋白的密度依次增加，而颗粒则依次变小。各类脂蛋白的组成成分及其比例不同，其理化性质、代谢途径和生理功能也各有差异（表7-23-1）。

表7-23-1　脂蛋白的主要特性

脂蛋白	主要来源	主要脂质	主要 Apo	主要功能
CM	肠道	饮食甘油三酯	B_{48}，C，E	运送外源性甘油三酯到外周组织
VLDL	肝脏	肝脏甘油三酯	B_{100}，C，E	运送内源性甘油三酯到外周组织
LDL	VLDL 分解代谢	胆固醇酯	B_{100}	运送内源性胆固醇到外周组织
HDL	肝脏、肠道	胆固醇酯	A，C	逆向转运胆固醇

载脂蛋白是脂蛋白中的蛋白质，在血浆中与脂质结合形成水溶性物质，成为转运脂类的载体，并参与酶活动的调节以及脂蛋白与细胞膜受体的识别和结合反应。已发现有20多种Apo，按组成分为Apo A、Apo B、Apo C、Apo D、Apo E。由于氨基酸组成的差异，每一型又可分若干亚型。例如，Apo A可分AⅠ、AⅡ、AⅣ；Apo B可分B_{48}、B_{100}；Apo C可分CⅠ、CⅡ、CⅢ；Apo E有EⅠ、EⅢ等。此外，脂蛋白(a)[Lp(a)]由Apo B_{100}转化而来，其生理作用尚不清楚，许多研究提示，Lp(a)升高是冠心病的独立危险因素。

（二）脂蛋白及其代谢

脂蛋白有两条代谢途径：外源性代谢途径指饮食摄入的胆固醇和甘油三酯在小肠中合成CM及其代谢过程；内源性代谢途径是指由肝脏合成的VLDL转变为IDL和LDL，以及LDL被肝脏或其他器官代谢的过程。此外，还有一个胆固醇逆转运途径，即HDL将胆固醇从周围组织转运到肝脏进行代谢再循环。

1. 乳糜微粒　颗粒最大，密度最小，富含甘油三酯，但Apo比例最小。主要功能是把外源性甘油三酯运送到体内肝外组织。由于CM颗粒大，不能进入动脉壁内，一般不致引起动脉粥样硬化，但易诱发急性胰腺炎；CM残粒可被巨噬细胞表面受体识别而摄取，可能与动脉粥样硬化有关。

笔记

2. 极低密度脂蛋白 颗粒比 CM 小，密度约为 1，也富含甘油三酯，但所含胆固醇、磷脂和 Apo 比例增大。主要功能是把内源性甘油三酯运送到体内肝外组织，也向外周组织间接或直接提供胆固醇。目前多认为 VLDL 水平升高是冠心病的危险因素。

3. 低密度脂蛋白 颗粒比 VLDL 小，密度比 VIDL 高，胆固醇所占比例特别大，Apo B_{100} 占其 Apo 含量的 95%。主要功能是将胆固醇转运到肝外组织，为导致动脉粥样硬化的重要脂蛋白。经过氧化或其他化学修饰后的 LDL，具有更强的致动脉粥样硬化作用。LDL 分为 LDL_2 和 LDL_3，其中 LDL_3 为小而致密的 LDL(sLDL)。由于小颗粒 LDL 容易进入动脉壁内，更易被氧化修饰，所以具有更强的致动脉粥样硬化作用。

4. 高密度脂蛋白 颗粒最小，密度最高，蛋白质和脂肪含量约各占一半，载脂蛋白以 Apo AⅠ和 Apo AⅡ为主。主要功能是将外周组织包括动脉壁在内的胆固醇转运到肝脏进行代谢，这一过程称为胆固醇的逆转运，可能是 HDL 抗动脉粥样硬化作用的主要机制。HDL-C 低水平是动脉粥样硬化和早发 CVD 风险的一个强烈、独立且呈负相关的预测因子。

（三）血脂及其代谢

1. 胆固醇 食物中的胆固醇(外源性)主要为游离胆固醇，在小肠腔内与磷脂、胆酸结合成微粒，在肠黏膜吸收后与长链脂肪酸结合形成胆固醇酯。大部分胆固醇酯形成 CM，少量组成 VLDL，经淋巴系统进入体循环。内源性胆固醇在肝和小肠黏膜由乙酸合成而来，碳水化合物、氨基酸、脂肪酸代谢产生的乙酰辅酶 A 是合成胆固醇的基质，合成过程受 3 羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶催化。循环中胆固醇的去路包括构成细胞膜，生成类固醇激素、维生素 D、胆酸盐，储存于组织等。排入肠腔的胆固醇和胆酸盐可再吸收经肠肝循环回收到肝脏再利用。未被吸收的胆固醇在小肠下段转化为类固醇随粪便排出。

2. 甘油三酯 外源性甘油三酯来自食物，消化、吸收后成为乳糜微粒的主要成分。内源性甘油三酯主要由小肠(利用吸收的脂肪酸)和肝(利用乙酸和脂肪酸)合成，构成脂蛋白(主要是 VLDL)后进入血液。血中的甘油三酯是机体恒定的能量来源，它在 LPL 作用下分解为 FFA 供肌细胞氧化或储存于脂肪组织。脂肪组织中的脂肪又可被脂肪酶水解为 FFA 和甘油，进入循环后供其他组织利用。

【分类】

（一）表型分类

目前仍沿用 1970 年世界卫生组织(WHO)的分类法。根据各种脂蛋白升高的程度将脂蛋白异常血症分为 5 型，其中第Ⅱ型又分为 2 个亚型，共 6 型(表 7-23-2)。其中Ⅱa、Ⅱb 和Ⅳ型较常见。分类不涉及病因，称为表型分类。

表 7-23-2 脂蛋白异常血症表型分类(WHO,1970)

表型	血浆 4℃过夜外观	TC	TG	CM	VLDL	LDL	备注
Ⅰ	奶油上层，下层混浊	↑→	↑↑	↑↑	↑↑	↑→	易发胰腺炎
Ⅱa	透明	↑↑	→	→	→	↑↑	易发冠心病
Ⅱb	透明	↑↑	↑↑	→	↑	↑	易发冠心病
Ⅲ	奶油上层，下层混浊	↑↑	↑↑	↑	↑	↓	易发冠心病
Ⅳ	混浊	↑→	↑↑	→	↑↑	→	易发冠心病
Ⅴ	奶油上层，下层混浊	↑	↑↑	↑↑	↑	↓→	易发胰腺炎

注：↑示浓度升高；→示浓度正常；↓示浓度降低

临床上也可简单地将血脂异常分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合性高脂血症和低高密度脂蛋白胆固醇血症(表 7-23-3)。

笔记

表 7-23-3 血脂异常的简易分型

分 型	TC	TG	相当于 WHO 表型*
高胆固醇血症	↑↑		Ⅱa
高甘油三酯血症		↑↑	Ⅳ(Ⅰ)
混合性高脂血症	↑↑	↑↑	Ⅱb(Ⅲ,Ⅳ,Ⅴ)

注:* 括号内为少见类型

(二) 基于是否继发于全身系统性疾病分类

分为原发性和继发性血脂异常两大类。继发性血脂异常可由全身系统性疾病所引起,也可由于应用某些药物所引起。原发性血脂异常占血脂异常的绝大多数,因遗传基因缺陷,或与环境因素相互作用引起。原发性和继发性血脂异常可同时存在。

(三) 基因分类

相当一部分血脂异常患者存在一个或多个遗传基因缺陷,由基因缺陷所致的血脂异常有明显的遗传倾向,多具有家族聚集性,称为家族性脂蛋白异常血症,如家族性混合型高脂血症、家族性高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症等。原因不明的称为散发性或多基因性脂蛋白异常血症。

【病因和发病机制】

脂蛋白代谢过程极为复杂,不论何种病因,若引起脂质来源、脂蛋白合成、代谢过程关键酶异常或降解过程受体通路障碍等,均可能导致血脂异常。

(一) 原发性血脂异常

家族性脂蛋白异常血症是由于基因缺陷所致。某些突变基因已经阐明,如家族性脂蛋白脂酶(LPL)缺乏症和家族性 Apo CⅡ缺乏症可因为 CM、VLDL 降解障碍引起Ⅰ型或Ⅴ型脂蛋白异常血症;家族性高胆固醇血症由于 LDL 受体缺陷影响 LDL 的分解代谢,家族性 Apo B_{100} 缺陷症由于 LDL 结构异常影响与 LDL 受体的结合,二者主要表现为Ⅱa 型脂蛋白异常血症等。

大多数原发性血脂异常原因不明,认为是由多个基因与环境因素相互作用的结果。临床上血脂异常常与肥胖症、高血压、糖耐量异常或糖尿病等疾病相伴发生,与胰岛素抵抗有关,称为代谢综合征。血脂异常可能参与上述疾病的发病,至少是其危险因素,或与上述疾病有共同的遗传或环境发病基础。有关的环境因素包括不良的饮食习惯、体力活动不足、肥胖、年龄增加以及吸烟、酗酒等。

(二) 继发性血脂异常

1. **全身系统性疾病** 如糖尿病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、肝肾疾病、系统性红斑狼疮、骨髓瘤、过量饮酒等引起血脂异常。

2. **药物** 如噻嗪类利尿剂、β 受体拮抗剂等。长期大量使用糖皮质激素可促进脂肪分解、血浆 TC 和 TG 水平升高。

【临床表现】

血脂异常可见于不同年龄、性别的人群,患病率随年龄而增高,高胆固醇血症高峰在 50~69 岁,50 岁以前男性高于女性,50 岁以后女性高于男性。某些家族性血脂异常可发生于婴幼儿。多数血脂异常患者无任何症状和异常体征,而于常规血液生化检查时被发现。血脂异常的临床表现主要如下。

(一) 黄色瘤、早发性角膜环和脂血症眼底改变

由于脂质局部沉积所引起,其中以黄色瘤较为常见。黄色瘤是一种异常的局限性皮肤隆起,颜色可为黄色、橘黄色或棕红色,多呈结节、斑块或丘疹形状,质地一般柔软,最常见的是眼睑周围扁平黄色瘤。早发性角膜环出现于 40 岁以下,多伴有血脂异常。严重的高甘油三酯血

笔记

症可产生脂血症眼底改变。

（二）动脉粥样硬化

脂质在血管内皮下沉积引起动脉粥样硬化，引起早发性和进展迅速的心脑血管和周围血管病变。某些家族性血脂异常可于青春期前发生冠心病，甚至心肌梗死。严重的高胆固醇血症有时可出现游走性多关节炎。严重的高甘油三酯血症（尤其超过10mmol/L）可引起急性胰腺炎。

【实验室检查】

血脂异常是通过实验室检查而发现、诊断及分型的。测定空腹（禁食12～14小时）血浆或血清TC、TG、LDL-C和HDL-C。抽血前的最后一餐应忌食高脂食物和禁酒。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

详细询问病史，包括个人饮食和生活习惯、有无引起继发性血脂异常的相关疾病、引起血脂异常的药物应用史以及家族史。体格检查须全面、系统，并注意有无黄色瘤、角膜环和脂血症眼底改变等。血脂检查的重点对象包括：①已有冠心病、脑血管病或周围动脉粥样硬化病者；②有高血压、糖尿病、肥胖、过量饮酒以及吸烟者；③有冠心病或动脉粥样硬化家族史者，尤其是直系亲属中有早发冠心病或其他动脉粥样硬化证据者；④有皮肤黄色瘤者；⑤有家族性高脂血症者。从预防的角度出发，建议20岁以上的成年人至少每5年测定一次血脂，40岁以上男性和绝经期后女性每年进行血脂检查；对于缺血性心血管疾病及其高危人群，则应每3～6个月测量一次。首次发现血脂异常时应在2～4周内复查，若仍属异常，则可确立诊断。

（二）诊断标准

目前我国仍沿用《中国成人血脂异常防治指南（2007年）》血脂水平分层标准（表7-23-4）。

表7-23-4　中国血脂水平分层标准[mmol/L(mg/dl)]

	TC	HDL-C	HDL-C	TG
合适范围	<5. 18(200)	<3. 37(130)	>1. 04(40)	<1. 76(150)
边缘升高	5. 18～6. 18 (200～239)	3. 37～4. 13 (130～159)		1. 76～2. 26 (150～199)
升高	≥6. 19(240)	≥4. 14(160)	≥1. 55(60)	≥2. 27(200)
降低			<1. 04(40)	

（三）分类诊断

根据前述进行表型分类，并鉴别原发性血脂异常和继发性血脂异常。对原发性家族性脂蛋白异常血症可进行基因诊断。

【治疗】

纠正血脂异常的目的在于降低缺血性心血管疾病（冠心病和缺血性脑卒中）的患病率和死亡率。TC、LDL-C、TG和VLDL-C增高是冠心病的危险因素，其中以LDL-C最为重要，而HDL-C则被认为是冠心病的保护因素。

（一）治疗原则

1. 继发性血脂异常应以治疗原发病为主　如糖尿病、甲状腺功能减退症经控制后，血脂有可能恢复正常。但是原发性和继发性血脂异常可能同时存在，如原发病经过治疗正常一段时期后，血脂异常仍然存在，考虑同时有原发性血脂异常，需给予相应治疗。

2. 治疗措施应是综合性的　生活方式干预是首要的基本的治疗措施，药物治疗需严格掌握指征，必要时考虑血浆净化疗法或外科治疗，基因治疗尚在探索之中。

3. 防治目标水平　治疗血脂异常最主要的目的在于防治缺血性心血管疾病。《中国成人

笔记

血脂异常防治指南(2007 年)》建议:

(1) 首先根据是否有冠心病或冠心病等危症以及有无心血管危险因素,结合血脂水平来综合评估心血管病的发病危险,将人群进行血脂异常危险分层(表 7-23-5)。危险性越高,则调脂治疗应越积极。

表 7-23-5 血脂异常危险分层方案[mmol/L(mg/dl)]

危险分层	TC 5.18~6.19(200~239)或 LDL-C 3.37~4.14(130~159)	TC≥6.19(240)或 LDL-C≥4.14(160)
无高血压且其他危险因素数<3	低危	低危
高血压或其他危险因素数≥3	低危	中危
高血压且其他危险因素数≥1	中危	高危
冠心病及其等危症	高危	高危

其他危险因素包括:年龄(男≥45 岁,女≥55 岁)、吸烟、低 HDL-C、肥胖和早发缺血性心血管病家族史

低危患者指 10 年内发生缺血性心血管病危险性<5%;中危患者指 10 年内发生缺血性心血管病危险性为 5%~10%;高危患者为冠心病或冠心病等危症,10 年内发生冠心病的危险性为 10%~15%;极高危患者指急性冠状动脉综合征,或缺血性心血管病合并糖尿病。

冠心病等危症是指非冠心病者 10 年内发生主要冠状动脉事件的危险与已患冠心病者同等,新发和复发缺血性心血管事件的危险大于 15%,包括:①有临床表现的冠状动脉以外动脉的动脉粥样硬化,包括缺血性脑卒中、周围动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉病(如短暂性脑缺血)等;②糖尿病;③有多种危险因素其发生主要冠状动脉事件的危险相当于已确立的冠心病,心肌梗死或冠心病死亡的 10 年危险大于 20%。

血脂异常以外的心血管病主要危险因素包括:①高血压(血压≥140/90mmHg 或已接受降压药物治疗);②吸烟;③低 HDL-C 血症[HDL-C<1.04mmol/L(40mg/dl)];④肥胖[体重指数(BMI)≥28kg/m^2];⑤早发缺血性心血管病家族史(一级男性亲属发病时<55 岁或一级女性亲属发病时<65 岁);⑥年龄(男性≥45 岁,女性≥55 岁)。HDL-C≥1.55mmol/L(60mg/dl)为负性危险因素,它的出现可抵消一个危险因素。

此外,代谢综合征的存在也增加了发生心血管病的危险。代谢综合征的诊断标准见本篇第二十四章。

(2) 根据血脂异常患者心血管病危险等级指导临床治疗措施及决定 TC 和 LDL-C 的目标水平(表 7-23-6)。此外,血清 TG 的理想水平是<1.70mmol/L(150mg/dl),HDL-C 的理想水平为≥1.04mmol/L(40mg/dl)。

表 7-23-6 血脂异常患者开始调脂治疗的 TC 和 LDL-C 值及其目标值[mmol/L(mg/dl)]

危险等级	TLC 开始	药物治疗开始	治疗目标值
低危	TC≥6.21(240) LDL-C≥4.14(160)	TC≥6.99(270) LDL-C≥4.92(190)	TC<6.21(240) LDL-C<4.14(160)
中危	TC≥5.2(200) LDL-C≥3.41(130)	TC≥6.21(240) LDL-C≥4.14(160)	TC<5.2(200) LDL-C<3.41(130)
高危	TC≥4.14(160) LDL-C≥2.6(100)	TC≥4.14(160) LDL-C≥2.6(100)	TC<4.14(160) LDL-C<2.6(100)
极高危	TC≥4.14(160) LDL-C≥2.07(80)	TC≥4.14(160) LDL-C≥2.07(80)	TC<3.1(120) LDL-C<2.07(80)

笔记

（二）生活方式干预

1. 医学营养治疗 为治疗血脂异常的基础，需长期坚持。根据血脂异常的程度、分型以及性别、年龄和劳动强度等制订食谱。饮食中减少饱和脂肪酸摄入（<总热量的7%）和胆固醇摄入（<200mg/d），补充植物固醇（plant sterols，2g/d）和可溶性纤维（10～25g/d）。

2. 增加有规律的体力活动 控制体重，保持合适的BMI。

3. 其他 戒烟、限盐、限制饮酒，禁烈性酒。

（三）药物治疗

1. 常用调脂药物

（1）HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类）：竞争性抑制胆固醇合成过程中的限速酶（HMG-CoA还原酶）活性，从而阻断胆固醇的生成，而上调细胞表面的LDL受体，加速血浆LDL的分解代谢。主要降低血清TC和LDL-C，也在一定程度上降低TG和VLDL，轻度升高HDL-C水平。适应证为高胆固醇血症和以胆固醇升高为主的混合性高脂血症。他汀类药物是目前临床上最重要、应用最广的调脂药物。主要制剂和每天剂量范围为：洛伐他汀（lovastatin）10～80mg，辛伐他汀（simvastatin）5～40mg，普伐他汀（pravastatin）10～40mg，氟伐他汀（fluvastatin）10～40mg，阿托伐他汀（atorvastatin）10～80mg，瑞舒伐他汀（rosuvastatin）10～20mg。除阿托伐他汀和瑞舒伐他汀可在任何时间服药外，其余制剂均为每晚顿服。目前临床应用的他汀类副作用较轻，少数患者出现腹痛、便秘、失眠、转氨酶升高、肌肉疼痛、血清肌酸激酶升高，极少数严重者横纹肌溶解而致急性肾衰竭。他汀类与其他调脂药（如贝特类、烟酸等）合用时可增加药物不良反应，联合应用时应小心；不宜与环孢素、雷公藤、环磷酰胺、大环内酯类抗生素以及吡咯类抗真菌药（如酮康唑）等合用。儿童、孕妇、哺乳期妇女和准备生育的妇女不宜服用。

（2）苯氧芳酸类（贝特类）：激活过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）α，刺激LPL、Apo AⅠ和Apo AⅡ基因表达，抑制Apo CⅢ基因表达，增强LPL的脂解活性，促进VLDL和TG分解以及胆固醇的逆向转运。主要降低血清TG、VLDL-C，也可在一定程度上降低TC和LDL-C，升高HDL-C。适应证为高甘油三酯血症和以甘油三酯升高为主的混合性高脂血症。主要制剂如下：非诺贝特（fenofibrate）0.1g，每天3次或微粒型0.2g，每天1次；苯扎贝特（bezafibrate）0.2g，每天3次或缓释型0.4g，每晚1次。吉非贝齐（gemfibrozil）和氯贝丁酯（clofibrate）因副作用大，临床上已很少应用。主要副作用为胃肠道反应；少数出现一过性肝转氨酶和肌酸激酶升高，如明显异常应及时停药；可见皮疹、血白细胞减少。贝特类能增强抗凝药物作用，两药合用时需调整抗凝药物剂量。禁用于肝肾功能不良者以及儿童、孕妇和哺乳期妇女。

（3）烟酸类：烟酸属B族维生素，作用机制未明，可能与抑制脂肪组织脂解和减少肝脏中VLDL合成和分泌有关。能使血清TG、VLDL-C降低，TC、LDL-C及Lp(a)也降低，HDL-C轻度升高。适应证为高甘油三酯血症和以甘油三酯升高为主的混合性高脂血症。主要制剂有：烟酸（nicotinic acid，niacin）0.2g，每天3次口服，渐增至1～2g/d。主要副作用为面部潮红、瘙痒、高血糖、高尿酸及胃肠道症状，偶见肝功能损害，有可能使消化性溃疡恶化。禁用于慢性肝病和严重痛风，慎用于溃疡病、肝毒性和高尿酸血症，一般难以耐受，现多已不用。烟酸缓释片能显著改善药物耐受性及安全性，从低剂量开始，渐增至理想剂量，推荐剂量为1～2g，每晚一次用药。阿昔莫司（acipimox，氧甲吡嗪）0.25g，每天1～3次，餐后口服，副作用较少。

（4）胆酸螯合剂（树脂类）：属碱性阴离子交换树脂，在肠道内与胆酸不可逆结合，阻碍胆酸的肠肝循环，促使胆酸随粪便排出，阻断其胆固醇的重吸收；上调肝细胞膜表面的LDL受体，加速由胆固醇合成胆酸，增加血中LDL清除，降低TC和LDL-C。适应证为高胆固醇血症和以胆固醇升高为主的混合性高脂血症。主要制剂及每天剂量范围为：考来烯胺（cholestyramine，消胆胺）4～16g/d，考来替哌（colestipol，降胆宁）5～20g/d，从小剂量开始，1～3个月内达最大耐受量。主要副作用为恶心、呕吐、腹胀、腹痛、便秘。也可干扰其他药物的吸收，如叶酸、地高辛、贝

笔记

特类、他汀类、抗生素、甲状腺素、脂溶性维生素等。

（5）肠道胆固醇吸收抑制剂：依折麦布(ezetimibe)口服后被迅速吸收，结合成依折麦布-葡萄醛甘酸，作用于小肠细胞刷状缘，抑制胆固醇和植物固醇吸收；促进肝脏 LDL 受体合成，加速 LDL 的清除，降低血清 LDL-C 水平。适应证为高胆固醇血症和以胆固醇升高为主的混合性高脂血症，单药或与他汀类联合治疗。常用剂量为 10mg，每天 1 次。常见副作用为胃肠道反应、头痛及肌肉疼痛，有可能引起转氨酶升高。

（6）普罗布考：通过渗入到脂蛋白颗粒中影响脂蛋白代谢，而产生调脂作用。可降低 TC 和 LDL-C，而 HDL-C 也明显降低，但认为可改变后者的结构和代谢，使其逆向转运胆固醇的功能得到提高。适应证为高胆固醇血症，尤其是纯合子型家族性高胆固醇血症。常用剂量为 0.5g，每天 2 次口服。常见副作用为恶心。偶见心电图 QT 间期延长，为最严重的不良反应。

（7）n-3 脂肪酸制剂：n-3(ω-3)长链多不饱和脂肪酸是海鱼油的主要成分，作用机制尚不清楚，可能与作用于 PPARs 并降低 Apo B 分泌有关。可降低 TG 和轻度升高 HDL-C，对 TC 和 LDL-C 无影响。适应证为高甘油三酯血症和以甘油三酯升高为主的混合性高脂血症。常用剂量为 0.5～1g，每天 3 次口服。鱼油腥味所致恶心、腹部不适是常见的不良反应。有出血倾向者禁用。

2. 调脂药物的选择 药物选择须依据患者血脂异常的分型、药物调脂作用机制以及药物的其他作用特点等。

（1）高胆固醇血症：首选他汀类，如单用他汀不能使血脂达到治疗目标值可加用依折麦布或胆酸螯合剂，强化降脂作用，但联合用药的临床证据仍然较少。

（2）高甘油三酯血症：首选贝特类，也可选用烟酸类和 n-3 脂肪酸制剂。对于重度高 TG 血症可联合应用贝特类和 n-3 脂肪酸制剂。

（3）混合型高脂血症：如以 TC 与 LDL-C 增高为主，首选他汀类；如以 TG 增高为主则选用贝特类，当血清 TG≥5.65mmol/L(500mg/dl)，应首先降低 TG，以避免发生急性胰腺炎的危险；如 TC、LDL-C 与 TG 均显著升高或单药效果不佳，可考虑联合用药。他汀类与贝特类或烟酸类联合使用可明显改善血脂谱，但肌病和肝脏毒性的可能性增加，应予高度重视，尤其是吉非贝特，应避免与他汀类联合应用；其他贝特类特别是非诺贝特与他汀类联合应用发生肌病的可能性较少，但仍应注意监测肌酶，贝特类最好在清晨服用，而他汀类在夜间服用，以最小化峰剂量浓度。他汀类单用无法控制 TG 时，与 n-3 脂肪酸制剂联用可进一步降低 TG 水平，安全性高、耐受性好。

（4）低 HDL-C 血症：可供选择药物相对较少。烟酸为目前升高 HDL-C 水平较为有效的药物，升高 HDL-C 幅度为 15%～35%。他汀类和贝特类升高 HDL-C 幅度一般限于 5%～10%。

（四）其他治疗措施

1. 血浆净化治疗 有创治疗，价格昂贵，需每周重复，仅用于极个别对他汀类药物过敏或不能耐受的严重难治性高胆固醇血症者。

2. 手术治疗 在少数情况下，对非常严重的高胆固醇血症，如纯合子家族性高胆固醇血症或对药物无法耐受的严重高胆固醇血症患者，可考虑手术治疗，包括部分回肠末段切除术、门腔静脉分流术和肝脏移植术等。

调脂治疗一般是长期的，甚至是终生的。不同个体对同一治疗措施或药物的疗效和副作用差异很大。药物治疗过程中，应监测血脂水平以指导治疗，必须监测不良反应，定期检查肌酶、肝功能、肾功能和血常规等。

【预防和预后】

普及健康教育，提倡均衡饮食，增加体力活动及体育运动，预防肥胖，并与肥胖症、糖尿病、心血管疾病等慢性病防治工作的宣教相结合，以降低血脂异常的发病率。经积极的综合治疗，本症预后良好。

笔记

（赵家军）



第二十四章　肥　胖　症

肥胖症(obesity)指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常、体重增加，是遗传因素、环境因素等多种因素相互作用所引起的慢性代谢性疾病。超重和肥胖症在全球流行，已成为严峻的公共卫生危机之一。2010年国际肥胖症研究协会报告显示，全球超重者近10亿，肥胖症患者4.75亿，每年至少有260万人死于肥胖及其相关疾病，在西方国家成年人中，约有半数人超重和肥胖。我国肥胖症患病率也迅速上升，《2010年国民体质监测公报》显示，我国成人超重率为32.1%，肥胖率为9.9%。肥胖症作为代谢综合征的主要组分之一，与多种疾病如2型糖尿病、血脂异常、高血压、冠心病、卒中、肿瘤等密切相关。肥胖症及其相关疾病可损害患者身心健康，使生活质量下降，预期寿命缩短。肥胖可作为某些疾病的临床表现之一，称为继发性肥胖症，约占肥胖症的1%。

【病因和发病机制】

(一) 能量平衡和体重调节

能量平衡调节是由外周和中枢信号相互作用的复杂生理过程，包括脂肪、骨骼肌、肝脏、胃肠道、胰腺、中枢神经系统等共同参与，成人体重维持是能量摄入和消耗平衡的结果。

体重受神经系统和内分泌系统双重调节，中枢神经系统控制饥饿感和食欲，影响能量消耗速率、调节与能量贮存有关激素的分泌，在能量平衡及体重调节中发挥重要作用。下丘脑弓状核分泌的神经肽Y(NPY)和刺鼠相关蛋白(AgRP)增加食欲，而阿黑皮素原(POMC)和可卡因-苯丙胺调节转录肽(CART)抑制食欲。影响下丘脑食欲中枢的信号包括传入神经信号(以迷走神经最为重要，传入来自内脏的信息，如胃肠膨胀程度等)、激素信号(如瘦素、胰岛素、各种肠肽等)以及代谢产物(如葡萄糖)等。上述信号传入中枢神经系统，经过整合后通过神经-体液途径传出信号到靶器官，通过调控胃酸分泌量、胃肠排空速率、产热等，以保持个体近期或长期能量平衡。

体内参与调节摄食行为的活性物质包括：①减少摄食的因子：β肾上腺素能受体、多巴胺、血清素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和瘦素等；②增加摄食的因子：α-去甲肾上腺素能受体、神经肽Y、胃生长激素释放激素(ghrelin)、增食因子(orexin)、甘丙肽(galanin)等；③代谢产物如血糖水平等。内源性大麻素(endocannabinoid，CB)系统由内源性大麻素及其受体组成，可调节摄食行为，激活后引起摄食增加。

机体能量消耗包括基础代谢、食物生热作用、体力活动的能量消耗以及适应性生热作用等。人体脂肪组织分为两种，白色脂肪组织的主要功能是贮存热量，而棕色脂肪组织的主要功能是能量消耗。交感神经兴奋作用于棕色脂肪组织，通过β-肾上腺素能受体引起脂肪分解及促使产生热量。

(二) 肥胖症的病因和发病机制

肥胖症是一组异质性疾病，病因未明，是遗传因素、环境因素等多种因素相互作用的结果。脂肪的积聚是由于摄入的能量超过消耗的能量，即多食或消耗减少，或两者兼有，均可引起肥胖，但这一能量平衡紊乱的原因尚未阐明，肥胖者这些因素与正常人的微小差别在统计学上未能显示，但长期持续下去则可能使脂肪逐渐积聚而形成肥胖症。

肥胖症有家族聚集倾向，但遗传基础未明，也不能排除共同饮食、活动习惯的影响。某些人类肥胖症以遗传因素在发病上占主要地位，如一些经典的遗传综合征，Laurence-Moon-Biedl综合征和Prader-Willi综合征等，均有肥胖。近来又发现了数种单基因突变引起的人类肥胖症，分别

笔记

是瘦素基因（OB）、瘦素受体基因、阿片-促黑素细胞皮质素原（POMC）基因、激素原转换酶-1（PC-1）基因、黑皮素受体4（MC4R）基因和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPAR-γ）基因突变肥胖症。但上述类型肥胖症极为罕见，绝大多数人类肥胖症是复杂的多基因系统与环境因素综合作用的结果，但环境因素变化是近年来肥胖患病率增加的主要原因。

环境因素中主要是饮食和体力活动。进食多、喜甜食或油腻食物、快餐、在外用餐等使能量摄入增多。饮食构成也有一定影响，在超生理所需热量的等热卡食物中，脂肪比糖类更易引起脂肪积聚。体力活动不足使能量消耗减少。文化因素则通过饮食习惯和生活方式而影响肥胖症的发生。此外，胎儿期母体营养不良、蛋白质缺乏，或出生时低体重婴儿，在成年期饮食结构发生变化时，也容易发生肥胖症。

遗传和环境因素如何引起脂肪积聚尚未明确，较为普遍接受的是“节俭基因假说”（Neel，1962）。节俭基因指参与“节俭”的各个基因的基因型组合，它使人类在食物短缺的情况下能有效利用食物能源而生存下来，但在食物供应极为丰富的条件下却引起（腹型）肥胖和胰岛素抵抗。潜在的节俭基因（腹型肥胖易感基因）包括 β_3-肾上腺素能受体基因、激素敏感性脂酶基因、PPARγ 基因、PC-1 基因、胰岛素受体底物-1（IRS-1）基因、糖原合成酶基因等，这些基因异常对肥胖的影响尚未明确。

【病理生理】

（一）脂肪细胞和脂肪组织

脂肪细胞是一种高度分化的细胞，可以贮存和释放能量，而且是一个内分泌器官，能分泌数十种脂肪细胞因子、激素或其他调节物，包括肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、血浆纤维蛋白溶酶原激活物抑制因子-1（PAI-1）、血管紧张素原、瘦素、抵抗素（resistin）、脂联素（adiponectin）和游离脂肪酸（FFA）等，影响局部或远处组织器官，在机体代谢及内环境稳定中发挥重要作用。肥胖患者的脂肪组织的增大可由于脂肪细胞数量增多（增生型）、体积增大（肥大型）或同时数量增多、体积增大（增生肥大型），伴随炎症反应如吞噬细胞和其他免疫细胞浸润，脂肪因子分泌增多，出现胰岛素抵抗和低度的系统炎症（C 反应蛋白、白介素-6、TNF-α 等因子轻度升高）。

（二）脂肪的分布

脂肪分布有性别差异。男性型脂肪主要分布在内脏和上腹部皮下，称为“腹型”或“中心性”肥胖。女性型脂肪主要分布于下腹部、臀部和股部皮下，称为“外周性”肥胖。中心性肥胖者发生代谢综合征的危险性较大，而外周性肥胖者减肥更为困难。

（三）“调定点”上调

长期高热量、高脂肪饮食，体重增加后，即使恢复正常饮食，也不能恢复到原先体重。持续维持高体重可引起适应，体重调定点不可逆升高，即调定点上调。可逆性（轻度和短期）体重增加是现有细胞大小增加的结果，当引起脂肪增加的情况去除后，脂肪细胞减少其平均大小而体重恢复原有水平。不可逆性（重度和持续）体重增加可能伴有脂肪细胞数目增加，因而变化将是恒定的。

【临床表现】

肥胖症可见于任何年龄，女性较多见。多有进食过多和（或）运动不足病史。常有肥胖家族史。轻度肥胖症多无症状。中重度肥胖症可引起气急、关节痛、肌肉酸痛、体力活动减少以及焦虑、忧郁等。临床上肥胖症、血脂异常、脂肪肝、高血压、冠心病、糖耐量异常或糖尿病等疾病常同时发生，即代谢综合征。肥胖症还可伴随或并发睡眠中阻塞性呼吸暂停、胆囊疾病、高尿酸血症和痛风、骨关节病、静脉血栓、生育功能受损（女性出现多囊卵巢综合征）以及某些癌肿（女性乳腺癌、子宫内膜癌，男性前列腺癌、结肠和直肠癌等）发病率增高等，且麻醉或手术并发症增多。肥胖可能参与上述疾病的发病，至少是其诱因和危险因素，或与上述疾病有共同的发病基础。肥胖症及其一系列慢性伴随病、并发症严重影响患者健康、正常生活及工作能力和寿命。

笔记

严重肥胖症患者精神方面付出很大代价，自我感觉不良及社会关系不佳，受教育及就业困难。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

详细询问病史，包括个人饮食、生活习惯、体力活动量，肥胖病程，肥胖家族史等。引起肥胖的药物应用史，有无心理障碍等，引起继发性肥胖疾病史如皮质醇增多症、甲状腺功能减退症等。

肥胖症的评估包括测量身体肥胖程度、体脂总量和脂肪分布，其中后者对预测心血管疾病危险性更为准确。常用测量方法：①体重指数（body mass index，BMI）：测量身体肥胖程度，BMI（kg/m^2）= 体重（kg）/［身长（m）］^{2}。BMI是诊断肥胖症最重要的指标（详见下文）。②理想体重（ideal body weight，IBW）：可测量身体肥胖程度，但主要用于计算饮食中热量和各种营养素供应量。IBW（kg）= 身高（cm）- 105 或 IBW（kg）=［身高（cm）- 100］×0.9（男性）或0.85（女性）。③腰围或腰/臀比（waist/hip ratio，WHR）：反映脂肪分布。受试者站立位，双足分开25～30cm，使体重均匀分配。腰围测量髂前上棘和第12肋下缘连线的中点水平，臀围测量环绕臀部的骨盆最突出点的周径。目前认为测定腰围更为简单可靠，是诊断腹部脂肪积聚最重要的临床指标（详见下文）。④CT或MRI：计算皮下脂肪厚度或内脏脂肪量，是评估体内脂肪分布最准确的方法，但不作为常规检查。⑤其他：身体密度测量法、生物电阻抗测定法、双能X线（DEXA）吸收法测定体脂总量等。

对肥胖症的并发症及伴随病也须进行相应检查，如糖尿病或糖耐量异常、血脂异常、高血压、冠心病、痛风、胆石症、睡眠中呼吸暂停以及代谢综合征等应予以诊断以便给予相应治疗。

（二）诊断标准

根据所测指标与危险因素和病死率的相关程度，并参照人群统计数据而建议，目前国内外尚未统一。2003年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南（试用）》以：BMI值≥24kg/m^2为超重，≥28kg/m^2为肥胖；男性腰围≥85cm和女性腰围≥80cm为腹型肥胖。2010年中华医学会糖尿病学分会建议代谢综合征中肥胖的标准定义为BMI≥25kg/m^2。应注意肥胖症并非单纯体重增加，若体重增加是肌肉发达，则不应认为肥胖；反之，某些个体虽然体重在正常范围，但存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗，有易患2型糖尿病、血脂异常和冠心病的倾向，因此应全面衡量。用CT或MRI扫描腹部第4～5腰椎间水平面计算内脏脂肪面积时，以腹内脂肪面积≥100cm^2作为判断腹内脂肪增多的切点。

（三）鉴别诊断

主要与继发性肥胖症相鉴别，如库欣综合征、原发性甲状腺功能减退症、下丘脑性肥胖、多囊卵巢综合征等，有原发病的临床表现和实验室检查特点。药物引起的有服用抗精神病药、糖皮质激素等病史。

【治疗】

治疗的两个主要环节是减少热量摄取及增加热量消耗。强调以行为、饮食、运动为主的综合治疗，必要时辅以药物或手术治疗。继发性肥胖症应针对病因进行治疗。各种并发症及伴随病应给予相应处理。

结合患者实际情况制定合理减肥目标极为重要，体重过分和（或）迅速下降而不能维持往往使患者失去信心。一般认为，肥胖患者体重减轻5%～10%就能明显改善各种与肥胖相关的心血管病危险因素以及并发症。

（一）行为治疗

通过宣传教育使患者及其家属对肥胖症及其危害性有正确认识从而配合治疗，采取健康的生活方式，改变饮食和运动习惯，自觉地长期坚持，是治疗肥胖症最重要的步骤。

（二）医学营养治疗

控制总进食量，采用低热卡、低脂肪饮食。只有当摄入的能量低于生理需要量、达到一定程

笔记

度负平衡,才能把贮存的脂肪动员出来消耗掉。饮食的合理构成极为重要,须采用混合的平衡饮食,糖类、蛋白质和脂肪提供的能量分别占总热量的60% ~65%、15% ~20%和25%左右,含有适量优质蛋白质、复杂糖类(例如谷类)、足够新鲜蔬菜(400~500g/d)和水果(100~200g/d)、适量维生素和微量营养素。避免油煎食品、方便食品、快餐、巧克力和零食等,少吃甜食,少吃盐。适当增加膳食纤维、非吸收食物及无热量液体以满足饱腹感。

(三)体力活动和体育运动

与医学营养治疗相结合,并长期坚持,可以预防肥胖或使肥胖患者体重减轻。必须进行教育并给予指导,运动方式和运动量应适合患者具体情况,注意循序渐进,有心血管并发症和肺功能不好的患者必须更为慎重。尽量创造多活动的机会、减少静坐时间,鼓励多步行。

(四)药物治疗

根据《中国成人超重和肥胖预防控制指南(试用)》,药物减重的适应证为:①食欲旺盛,餐前饥饿难忍,每餐进食量较多;②合并高血糖、高血压、血脂异常和脂肪肝;③合并负重关节疼痛;④肥胖引起呼吸困难或有睡眠中阻塞性呼吸暂停综合征;⑤BMI≥24kg/m^2 有上述并发症情况,或 BMI≥28kg/m^2 不论是否有并发症,经过3~6个月单纯控制饮食和增加活动量处理仍不能减重5%,甚至体重仍有上升趋势者,可考虑用药物辅助治疗。下列情况不宜应用减重药物:①儿童;②孕妇、乳母;③对该类药物有不良反应者;④正在服用其他选择性血清素再摄取抑制剂。

1. 非中枢性作用减重药 奥利司他是胃肠道胰脂肪酶、胃脂肪酶抑制剂,减慢胃肠道中食物脂肪水解过程,减少对脂肪的吸收,促进能量负平衡从而达到减重效果。治疗早期有轻度消化系统副作用如肠胃胀气、大便次数增多和脂肪便等,需关注是否影响脂溶性维生素吸收等,已有引起严重肝损害的报道。本药尚需长期追踪及临床评估。推荐剂量为120mg,每天3次,餐前服。

2. 中枢性作用减重药 主要通过下丘脑调节摄食的神经递质如儿茶酚胺、血清素通路等发挥作用。包括拟儿茶酚胺类制剂,如苯丁胺(phentermilae)等;拟血清素制剂,如氟西汀(fluoxetine)。可引起不同程度口干、失眠、乏力、便秘、月经紊乱、心率增快和血压增高等副作用。老年人及糖尿病患者慎用。高血压、冠心病、充血性心力衰竭、心律不齐或卒中患者禁用。西布曲明(sibutramine)兼有拟儿茶酚胺和拟血清素作用,因增加心血管疾病风险而撤市。

3. 兼有减重作用的降糖药物 二甲双胍促进组织摄取葡萄糖和增加胰岛素的敏感性,有一定的减重作用,但尚未获批用于肥胖症的治疗,但对伴有糖尿病和多囊卵巢综合征的患者有效。可给与0.5g,每日3次,其不良反应主要是胃肠道反应,乳酸酸中毒较少见。

(五)外科治疗

可选择使用吸脂术、切脂术和各种减少食物吸收的手术,如空肠回肠分流术、胃气囊术、小胃手术或垂直结扎胃成形术等。手术有一定效果,部分患者获得长期疗效,术前并发症不同程度地得到改善或治愈。但手术可能并发吸收不良、贫血、管道狭窄等,有一定危险性,仅用于重度肥胖、减重失败而又有严重并发症,这些并发症有可能通过体重减轻而改善者。术前要对患者全身情况作出充分估计,特别是糖尿病、高血压和心肺功能等,给予相应监测和处理。

根据《中国肥胖病外科治疗指南(2007)》,手术适应证为以下①~③之一者,同时具备④~⑦情况的,可考虑行外科手术治疗:①确认出现与单纯脂肪过剩相关的代谢紊乱综合征,如2型糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、脂代谢紊乱、睡眠呼吸暂停综合征等,且预测减重可以有效治疗。②腰围:男≥90cm,女≥80cm;血脂紊乱:TG(甘油三酯)≥1.70mmol/L和(或)空腹血HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇):男性<0.9mmol/L,女性<1.0mmol/L。③连续5年以上稳定或稳定增加的体重,BMI≥32kg/m^2(应指患者正常情况下有确认记录的体重及当时的身高所计算的系数,而如怀孕后2年内等特殊情况不应作为挑选依据)。④年龄16~65岁,65岁以上者,由于肥胖相关的并发症顽固且复杂,应根据术前各项检查权衡手术利弊,再决定手术与否。16岁以下青少年

笔记

患者要综合考虑肥胖程度、对学习和生活的影响，以及是否有家族遗传性肥胖病史、本人意愿。⑤经非手术治疗疗效不佳或不能耐受者。⑥无酒精或药物依赖性，无严重的精神障碍、智力障碍。⑦患者了解减肥手术术式，理解和接受手术潜在的并发症风险；理解术后生活方式、饮食习惯改变对术后恢复的重要性并有承受能力，能积极配合术后随访。

【预防】

肥胖症的发生与遗传及环境有关，环境因素的可变性提供了预防肥胖的可能性。应做好宣传教育工作，鼓励人们采取健康的生活方式，尽可能使体重维持在正常范围内；早期发现有肥胖趋势的个体，并对个别高危个体具体进行指导。预防肥胖应从儿童时期开始，尤其是加强对学生的健康教育。

［附］代谢综合征

代谢综合征（metabolic syndrome，MS）是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态，是一组复杂的代谢紊乱症候群。MS 的中心环节是肥胖和胰岛素抵抗，其主要组成成分为肥胖症尤其是中心性肥胖，MS 患者具有糖尿病（DM）、心脑血管疾病（CVD）的危险因素，心血管事件的患病率及死亡风险约为非 MS 者的 2～3 倍；有 MS 的非糖尿病者中发生 T2DM 的危险约为无 MS 的非糖尿病者的 5 倍。随着生活水平提高和生活方式改变，我国 MS 的发病率也明显升高，迫切需要关注疾病的预防、早期诊断和干预，减少伴随多种代谢紊乱而增加的心血管疾病危险因素，有效改善公共卫生状况。

【病因、发病机制】

MS 的基本病因和发病机制尚未完全阐明。MS 的发生是复杂的遗传与环境因素相互作用的结果。目前一般认为，胰岛素抵抗是 MS 的中心环节，而肥胖，特别是中心性肥胖，与胰岛素抵抗的发生密切相关。一方面胰岛素抵抗和高胰岛素血症与 MS 多种疾病的发生机制有关，另一方面胰岛素抵抗的发生机制又与肥胖及 MS 的病理变化有关，互为因果，其间关系错综复杂。

胰岛素抵抗指胰岛素作用的靶器官（主要是肝脏、肌肉和脂肪组织，近来认为也包括血管内皮细胞和动脉平滑肌细胞等）对外源性或内源性胰岛素作用的敏感性降低。在疾病的早、中期，机体为了克服胰岛素抵抗，往往代偿性分泌过多胰岛素，引起高胰岛素血症。胰岛素抵抗的主要原因是脂肪代谢异常，即脂肪异常分布、过度堆积。肥胖引起胰岛素抵抗的机制与脂肪细胞来源的激素/细胞因子，如游离脂肪酸（FFA）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、瘦素、抵抗素、纤溶酶原激活物抑制因子 1（PAI-1）等增多以及脂联素不足有关，这些脂肪细胞因子的分泌变化不但影响以脂肪形式进行的能量贮存及释放，尚涉及组织对胰岛素的敏感性、低度炎症反应及血液凝溶异常。肥胖症的病因、发病机制见本篇第二十四章。

胰岛素抵抗是 MS 的基本特征，它通过各种直接或间接的机制与 MS 其他疾病的发生发展密切相关。①T2DM：在胰岛素抵抗的情况下，如果胰岛 β 细胞功能正常，可通过代偿性分泌胰岛素增多维持血糖正常；当 β 细胞出现功能缺陷、对胰岛素抵抗无法进行代偿时，则发生 T2DM。②高血压：高胰岛素血症刺激交感神经系统、增加心输出量、使血管收缩及平滑肌增殖，血管内皮细胞分泌一氧化氮（NO）减少、血管收缩，肾脏重吸收钠增加。③脂蛋白代谢异常：胰岛素抵抗状态下，胰岛素抑制 FFA 释放的作用减弱，导致 FFA 增多及 VLDL 合成增加；脂蛋白酯酶（LPL）活性降低使 CM/VLDL 分解减少。因而 CM/VLDL 增加，富含 TG 的脂蛋白（TRL）增加，在胆固醇酯转移蛋白（CETP）和肝脂酶（HL）作用下小而密的 LDL（sLDL）增加。此外 TRL 增加也使 HDL（特别是 HDL-2）减少。TG 增加、sLDL 增加和 HDL-2 降低为 MS 血脂异常的三大特征。④血管内皮细胞功能异常：胰岛素抵抗状态下，血糖增高、sLDL 及脂肪细胞来源的细胞因子增多等可损伤血管内皮细胞功能，内皮细胞释放的 NO 减少、血管舒张功能降低及血管保护作用减弱，并出现微量白蛋白尿及 von Willebrand 因子（vWF）增加。⑤血液凝溶异常：纤维蛋白原、vWF

笔记

和 PAI-1 增加及抗血小板聚集作用降低共同导致高凝状态。⑥慢性、低度炎症状态：肥胖和有关的代谢病理变化伴有慢性、低度炎症反应，其特征是产生异常的细胞因子、急性期反应产物增加及激活炎症信号通路，不但可导致胰岛素抵抗、还直接参与动脉粥样硬化发生的全过程。

以上 MS 中每一种疾病状态都是动脉粥样硬化的危险因素，每一单个组分都增加心血管病相关死亡的风险，如果已经构成 MS，这些风险将进一步增加。当 MS 已经形成，其组分数越多，心血管病死亡率就越高。

尽管 MS 中每一种疾病可能有多种发生途径，但各个危险因素的发生及发展过程密切相关、相互影响并可能存在共同的病理生理基础。胰岛素抵抗可能并非 MS 疾病集结状态的唯一机制。目前发现具有 MS 的人群并不一定都有胰岛素抵抗，而有胰岛素抵抗的人群也不一定都具有 MS，提示这种心血管病多种代谢危险因素集结在个体的现象可能具有更为复杂或多元的病理基础。

【临床表现】

MS 的临床表现即它所包含的各个疾病及其并发症、伴发病的临床表现，这些疾病可同时或先后出现在同一患者。各疾病的临床表现，如肥胖症、血脂异常、糖尿病、高血压、冠心病和脑卒中等，分别见于相应章节。

【实验室及辅助检查】

同上所述，MS 各个疾病的实验室及辅助检查分别见于相应章节。

【诊断】

目前我国主要采用的是中华医学会糖尿病学分会（CDS，2004）建议的 MS 诊断标准：具备以下 4 项组成成分中的 3 项或全部者：①超重和（或）肥胖：BMI≥25.0（kg/m^2）；②高血糖：FPG≥6.1mmol/L（110mg/dl）及（或）OGTT 2h PG≥7.8mmol/L（140mg/dl）及（或）已确诊为糖尿病并接受治疗者；③高血压：收缩压/舒张压≥140/90mmHg 及（或）已确认为高血压并接受治疗者；④血脂紊乱：空腹血 TG≥1.7mmol/L（150mg/dl）及（或）空腹血 HDL-C<0.9mmol/L（35mg/dl）（男）或<1.0mmol/L（39mg/dl）（女）。

国际糖尿病联盟（IDF，2005）提出了关于 MS 定义的全球共识，其中供临床使用的诊断 MS 的具体指标范围与上面（CDS，2004）建议中的标准有所差别，这与其调查研究的对象是以欧美人群为主有关。

近年来对 MS 的病因、发病机制、组成成分、流行趋势和结局等各方面的研究取得了相当进展，因而对 MS 的定义也不断进行了修订。2007 年《中国成人血脂异常防治指南》在 2004 年 CDS 建议基础上，根据我国近来的调查研究和资料分析，对 MS 的组分量化指标进行修订如下：①腹部肥胖：腰围男性>90cm，女性>85cm；②血 TG≥1.7mmol/L（150mg/dl）；③血 HDL-C<1.04mmol/L（40mg/dl）；④血压≥130/85mmHg；⑤空腹血糖≥6.1mmol/L（110mg/dl）或糖负荷后 2 小时血糖≥7.8mmol/L（140mg/dl）或有糖尿病史。具有以上三项或三项以上者可诊断为 MS。

【防治原则】

防治 MS 的主要目标是预防临床心血管病和 2 型糖尿病的发生，对已有心血管病者则是预防心血管事件再发。原则上应先启动生活方式治疗，然后是针对各种危险因素的药物治疗。

1. 生活方式干预 合理饮食、适当体力活动和体育运动、减轻体重及戒烟是防治 MS 的基础。

2. 针对各种危险因素如糖尿病、高血压、血脂紊乱以及肥胖等选用相应药物治疗。肥胖症、糖耐量减低和糖尿病、血脂异常、高血压等务必控制达标，可参考相应章节。此外，还需根据不同年龄、性别、家族史等制订群体及个体化的防治方案。

（赵家军）

笔记



第二十五章　水、电解质代谢和酸碱平衡失常

生物细胞的活动和代谢都必须在液态环境中进行。正常情况下，机体体液及其组分的波动范围很小，以保持体液容量、电解质、渗透压和酸碱度等的相对恒定；炎热、高温作业、剧烈运动、某些疾病、创伤、感染等因素可引起机体内外环境发生变化，如机体代偿则内环境保持相对稳定，若失代偿则引起体液的代谢紊乱，造成水、电解质和酸碱平衡失调，重者可危及生命。

正常人的总体液量占体重的百分比随年龄增长而下降（新生儿占体重的75%～80%，成人为55%～60%），男性比女性约高5%。总体液量分为细胞外液和细胞内液两种。细胞内液对维持细胞生理功能具有重要作用，但细胞内液的量及其中所含物质的交换均需细胞外液才能进行。细胞外液包括血管内液和组织间液，两者维持动态平衡，其中血管内液是血容量的主要成分。

成人每日需水量约1500～2500ml，机体摄入的水分绝大部分来源于饮水及食物中产生的内生水，少量来源于体内代谢过程产生的内生水（300ml/d）。水摄入主要依赖于神经调节。当有效循环血容量减少、体液高渗或口腔黏膜干燥时，刺激下丘脑的渴感中枢，引起口渴而增加水的摄入，当摄入量达到一定程度后，渴感消失。水的排泄主要依赖于抗利尿激素、醛固酮和肾的调节，肾的日排水量约800～1000ml，皮肤排出量约500ml，肠道排出量约100～150ml，呼吸道排出量约350ml。在上述调节机制作用下，机体每日摄入量与排出量达到平衡。

体液中的溶质分为电解质和非电解质两类。细胞外液的主要电解质有 Na^+、Cl^-、HCO_3^-；细胞内液的主要电解质有 K^+和 HPO_4^{2-}。临床上，以 mOsm/L 或 mOsm/kg H_2O 表示体液的渗透压。血浆渗透压可用冰点渗透压计测定，或用下列公式计算：血浆渗透压（mOsm/L）= 2（Na^++K^+）+葡萄糖+尿素氮（单位均为 mmol/L）。血浆渗透压正常范围为280～310mOsm/L，低于280mOsm/L为低渗，高于310mOsm/L为高渗。由于尿素氮能自由通过细胞膜，不能构成细胞外液的有效渗透压，因此在计算时亦可省略尿素氮，计算公式为：血浆有效渗透压（mOsm/L）= 2（Na^++K^+）+葡萄糖。Na^+为血浆中的主要阳离子，占血浆阳离子总量的92%左右，其含量占总渗透压比例的50%，是维持血浆渗透压平衡的主要因素。

第一节　水、钠代谢失常

水、钠代谢失常相伴发生，单纯性水（或钠）增多或减少较少见。临床上多分为失水（water loss）、水过多（water excess）、低钠血症（hyponatremia）和高钠血症（hypernatremia）等。

一、失　水

失水是指体液丢失所造成的体液容量不足。根据水和电解质（主要是 Na^+）丢失的比例和性质，临床上将失水分为高渗性失水、等渗性失水和低渗性失水。

【病因】

（一）高渗性失水

1. 摄水不足　①昏迷、创伤、拒食、吞咽困难，沙漠迷路、海难、地震等致淡水供应断绝；②脑外伤、脑卒中等致渴感中枢迟钝或渗透压感受器不敏感。

笔记

2. 失水过多

(1) 经肾丢失:①中枢性尿崩症、肾性尿崩症;②糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷、高钙血症等;③长期鼻饲高蛋白流质等所致的溶质性利尿(鼻饲综合征);④使用高渗葡萄糖溶液、甘露醇、山梨醇、尿素等脱水药物或非溶质性利尿药。

(2) 肾外丢失:①环境高温、剧烈运动、高热等大量出汗;②烧伤开放性治疗丢失大量低渗液;③哮喘持续状态、过度换气、气管切开等使肺呼出的水分增多2~3倍。

(3) 水向细胞内转移:剧烈运动或惊厥等使细胞内小分子物质增多,渗透压增高,水转入细胞内。

(二) 等渗性失水

1. 消化道丢失 呕吐、腹泻、胃肠引流(减压、造瘘)或肠梗阻等致消化液丢失。

2. 皮肤丢失 大面积烧伤、剥脱性皮炎等渗出性皮肤病变。

3. 组织间液贮积 胸、腹腔炎性渗出液的引流,反复大量放胸、腹水等。

(三) 低渗性失水

1. 补充水分过多 高渗性或等渗性失水时补充水分过多。

2. 肾丢失 ①过量使用噻嗪类、呋塞米等排钠性利尿药;②肾小管中存在大量不被吸收的溶质(如尿素),抑制钠和水的重吸收;③失盐性肾炎、急性肾衰竭多尿期、肾小管性酸中毒、糖尿病酮症酸中毒;④肾上腺皮质功能减退症。

【临床表现】

(一) 高渗性失水

1. 轻度失水 失水多于失钠,细胞外液量减少,渗透压升高。当失水量达体重的2%~3%时,渴感中枢兴奋,刺激抗利尿激素释放,水重吸收增加,尿量减少,尿比重增高。如伴有多饮,一般不造成细胞外液容量不足和渗透压异常;如伴渴感减退,可发生高渗性失水。

2. 中度失水 当失水量达体重的4%~6%时,醛固酮分泌增加和血浆渗透压升高,此时口渴严重,咽下困难,声音嘶哑;有效循环容量不足,心率加快;皮肤干燥、弹性下降;进而因细胞内失水出现乏力、头晕、烦躁。

3. 重度失水 当失水量达7%~14%时,脑细胞失水严重,出现神经系统症状如躁狂、谵妄、定向力失常、幻觉、晕厥和脱水热。当失水量超过15%时,可出现高渗性昏迷、低血容量性休克、尿闭及急性肾衰竭。

(二) 等渗性失水及低渗性失水

等渗性失水时,有效循环血容量和肾血流量减少,出现少尿、口渴,重者血压下降,但渗透压基本正常。低渗性脱水早期即发生有效循环血容量不足和尿量减少,但无口渴;重者导致细胞内低渗和细胞水肿。临床上,依据缺钠的程度大致分轻、中、重三度。

1. 轻度失水 当每公斤体重缺钠8.5mmol(血浆钠130mmol/L左右)时,血压可在100mmHg以上,患者有疲乏、无力、尿少、口渴、头晕等。尿钠极低或测不出。

2. 中度失水 当每公斤体重丢失钠在8.5~12.0mmol(血浆钠120mmol/L左右)时,血压降至100mmHg以下,表现为恶心、呕吐、肌肉挛痛、手足麻木、静脉下陷及直立性低血压。尿钠测不出。

3. 重度失水 当每公斤体重丢失钠在12.8~21.0mmol(血浆钠110mmol/L左右)时,血压降至80mmHg以下,出现四肢发凉、体温低、脉搏细数等休克表现,并伴木僵等神经症状,严重者昏迷。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史(钠摄入不足、呕吐、腹泻、多尿、大量出汗等)可推测失水的类型和程度。如高热、尿崩症应多考虑高渗性失水;呕吐、腹泻应多考虑低渗性或等渗性失水;昏迷、血压下降等提示

笔记

为重度失水，但应进行必要的实验室检查。

（一）高渗性失水

中、重度失水时，尿量减少；除尿崩症外，尿比重、血红蛋白、平均血细胞比容、血钠（>145mmol/L）和血浆渗透压均升高（>310mOsm/L）；可出现酮症、代谢性酸中毒和氮质血症。依据体重的变化和其他临床表现，可判断失水的程度。

（二）等渗性失水

血钠、血浆渗透压正常；尿量少，尿钠少或正常。

（三）低渗性失水

血钠（<130mmol/L）和血浆渗透压（<280mOsm/L）降低，至病情晚期尿少，尿比重低，尿钠减少；血细胞比容（每增高3%约相当于钠丢失150mmol）、红细胞、血红蛋白、尿素氮均增高，血尿素氮/肌酐（单位均为mg/dl）比值>20∶1（正常10∶1）。

【防治】

严密注意每日出入液量，监测血电解质等指标的变化，积极治疗原发病，避免不适当的脱水、利尿、鼻饲高蛋白饮食等。已发生失水时，应依据失水的类型、程度和机体情况，决定补液方案。

（一）补液总量

应包括已丢失液体量及继续丢失的液体量两部分。

1. 已丢失量　有四种计算方法：

（1）依据失水程度估算：轻度失水相当于体重的2%～3%；中度失水相当于体重的4%～6%，即2400～3600ml；重度失水相当于体重的7%～14%，更重者可达15%以上。

（2）依据原体重量估算：30～40ml/kg。

（3）依据血钠浓度计算：有三种计算方法，适用于高渗性失水。

1）丢失量=正常体液总量-现有体液总量。正常体液总量=原体重×0.6，现有体液总量=正常血清钠÷实测血清钠×正常体液总量。

2）丢失量=（实测血清钠-正常血清钠）×现体重×0.6÷正常血清钠。

3）丢失量=现体重×K×（实测血清钠-正常血清钠）。公式中的系数K在男性为4，在女性为3。

（4）依据血细胞比容：适用于估计低渗性失水的失水量。可按下列公式计算：

$$补液量(ml)=\frac{实测血细胞比容-正常血细胞比容}{正常血细胞比容}\times体重(kg)\times200$$

正常血细胞比容：男性=0.48，女性=0.42

2. 继续丢失量　指就诊后发生的继续丢失量，包括生理需要量（约1500ml/d）及继续发生的病理丢失量（如大量出汗、肺呼出、呕吐等）。

以上的公式计算只能大概反映机体的失水量。临床实践中，应根据患者的实际情况适当增减。

（二）补液种类

高渗、等渗和低渗性失水均有失钠和失水，仅程度不一，均需要补钠和补水。一般来说，高渗性失水补液中含钠液体约占1/3，等渗性失水补液中含钠液体约占1/2，低渗性失水补液中含钠液体约占2/3。

1. 高渗性失水　补水为主，补钠为辅。经口、鼻饲者可直接补充水分，经静脉者可补充5%葡萄糖液、5%葡萄糖氯化钠液或0.9%氯化钠液。适当补钾及碱性液。

2. 等渗性失水　补充等渗溶液为主，首选0.9%氯化钠液，但长期使用可引起高氯性酸中毒。因为正常细胞外液的钠、氯比值是7∶5，0.9%氯化钠液1000ml+5%葡萄糖液500ml+5%碳

笔记

酸氢钠液100ml的配方更符合生理需要。

3. 低渗性失水 补充高渗液为主。宜将上述配方中的5%葡萄糖液500ml换成10%葡萄糖液250ml,必要时可再补充适量的3%～5%氯化钠液。补液量可按氯化钠1g含Na^+ 17mmol折算,但补充高渗液不能过快,一般以血钠每小时升高0.5mmol/L为宜。补钠量可参照下述公式计算:①补钠量=(125mmol/L-实测血清钠)×0.6×体重(kg);②补钠量=(142mmol/L-实测血清钠)×0.2×体重(kg)。0.6×体重(kg)表示机体的体液总量,0.2×体重(kg)表示细胞外液量。一般先补给补钠量的1/3～1/2,复查生化指标后再确定后续治疗方案。

(三)补液方法

1. 补液途径 尽量口服或鼻饲,不足部分或中、重度失水者需经静脉补充。

2. 补液速度 宜先快后慢。重症者开始4～8小时内补充液体总量的1/3～1/2,其余在24～28小时补完。具体的补液速度要根据患者的年龄,心、肺、肾功能和病情而定。

3. 注意事项 ①记录24小时出入液体量;②密切监测体重、血压、脉搏、血清电解质和酸碱度;③急需大量快速补液时,宜采用鼻饲法补液,经静脉补充时宜监测中心静脉压(<120mmH_2O为宜);④宜在尿量>30ml/h后补钾,一般浓度为3g/L,当尿量>500ml/d时,日补钾量可达10～12g;⑤纠正酸碱平衡紊乱。

二、水过多和水中毒

水过多(water excess)是指机体摄入或输入水过多,以致水在体内潴留,引起血液渗透压下降和循环血量增多的一种病理状态。若过多的水进入细胞内,导致细胞内水过多则称为水中毒(water intoxication)。水过多和水中毒是稀释性低钠血症的病理表现。

【病因和发病机制】

多因水调节机制障碍,而又未限制饮水或不恰当补液引起。

(一)抗利尿激素代偿性分泌增多

其特征是毛细血管静水压升高和(或)胶体渗透压下降,总容量过多,有效循环容量减少,体液积聚在组织间隙。常见于右心衰竭、缩窄性心包炎、下腔静脉阻塞、门静脉阻塞、肾病综合征、低蛋白血症、肝硬化等。

(二)抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)

详见第七篇第七章。其特征是体液总量明显增多,有效循环血容量和细胞内液增加,血钠低。一般不出现水肿。

(三)肾排泄水障碍

多见于急性肾衰竭少尿期、急性肾小球肾炎等致肾血流量及肾小球滤过率降低,而摄入水分未加限制时。水、钠滤过率低而肾近曲小管重吸收增加,水、钠进入肾远曲小管减少,水的排泄障碍(如补水过多更易发生),但有效循环血容量大致正常。

(四)肾上腺皮质功能减退症

盐皮质激素和糖皮质激素分泌不足使肾小球滤过率降低,在入水量过多时导致水潴留。

(五)渗透阈重建

肾排泄水功能正常,但能兴奋ADH分泌的渗透阈降低(如孕妇),可能与绒毛膜促性腺激素分泌增多有关。

(六)抗利尿激素用量过多

见于中枢性尿崩症治疗不当时。

【临床表现】

(一)急性水过多和水中毒

笔记

起病急,精神神经表现突出,如头痛、精神失常、定向力障碍、共济失调、癫痫样发作、嗜睡与

躁动交替出现以至昏迷。也可呈头痛、呕吐、血压增高、呼吸抑制、心率缓慢等颅内高压表现。

（二）慢性水过多和水中毒

轻度水过多仅有体重增加；当血浆渗透压低于260mOsm/L（血钠125mmol/L）时，有疲倦、表情淡漠、恶心、食欲减退和皮下组织肿胀等表现；当血浆渗透压降至240～250mOsm/L（血钠115～120mmol/L）时，出现头痛、嗜睡、神志错乱、谵妄等神经精神症状；当血浆渗透压降至230mOsm/L（血钠110mmol/L）时，可发生抽搐或昏迷。血钠在48小时内迅速降至108mmol/L以下可致神经系统永久性损伤或死亡。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史，结合临床表现及必要的实验室检查，一般可作出诊断，并应判断：①水过多的病因和程度（体重变化、出入水量、血钠浓度等）；②有效循环血容量和心、肺、肾功能状态；③血浆渗透压。

应注意与缺钠性低钠血症鉴别。水过多和水中毒时尿钠一般大于20mmol/L，而缺钠性低钠血症的尿钠常明显减少或消失。

【防治】

积极治疗原发病，记录24小时出入水量，控制水的摄入量和避免补液过多可预防水过多的发生或其病情的加重。

（一）轻症水过多和水中毒

限制进水量，使入水量少于尿量。适当服用依他尼酸或呋塞米等袢利尿剂。

（二）急重症水过多和水中毒

保护心、脑功能，纠正低渗状态。

1. 高容量综合征 以脱水为主，减轻心脏负荷。首选呋塞米或依他尼酸等袢利尿药，如呋塞米20～60mg，每天口服3～4次，急重者可用20～80mg，每6小时静脉注射1次；依他尼酸25～50mg，用25%葡萄糖液40～50ml稀释后缓慢静脉注射，必要时2～4小时后重复注射。有效循环血容量不足者要补充有效血容量，危急病例可采取血液超滤治疗，可用硝普钠、硝酸甘油等减轻心脏负荷。明确为抗利尿激素分泌过多者，除病因治疗外，可选用利尿剂、地美环素或碳酸锂治疗。

2. 低渗血症（特别是已出现精神神经症状者） 应迅速纠正细胞内低渗状态，除限水、利尿外，应使用3%～5%氯化钠液，一般剂量为5～10ml/kg，严密观察心肺功能变化，调节剂量及滴速，一般以分次补给为宜。治疗中注意纠正钾代谢失常及酸中毒。

三、低钠血症

低钠血症与体内总钠量无关，是指血清钠<135mmol/L的一种病理生理状态。

（一）缺钠性低钠血症

即低渗性失水。体内的总钠量和细胞内钠减少，血清钠浓度降低。

（二）稀释性低钠血症

即水过多，血钠被稀释。总钠量可正常或增加，细胞内液和血清钠浓度降低。

（三）转移性低钠血症

少见。机体缺钠时，钠从细胞外移入细胞内。总体钠正常，细胞内液钠增多，血清钠减少。

（四）特发性低钠血症

多见于恶性肿瘤、肝硬化晚期、营养不良、年老体衰及其他慢性疾病晚期，亦称消耗性低钠血症。可能是细胞内蛋白质分解消耗，细胞内渗透压降低，水由细胞内移向细胞外所致。

（五）脑性盐耗损综合征

由于下丘脑或脑干损伤导致下视丘脑与肾脏神经联系中断，导致远曲小管出现渗透性利

笔记

尿，血钠、氯、钾降低，尿中含量增高。

【诊断与治疗】

参阅低渗性失水、水过多和水中毒部分。转移性低钠血症少见，临床上主要表现为低钾血症，治疗以去除原发病和纠正低钾血症为主。特发性低钠血症主要是治疗原发病。

严重高脂血症、高蛋白血症等可引起"假性低钠血症"，主要应针对原发病因治疗。

四、高 钠 血 症

高钠血症是指血清钠>145mmol/L，机体总钠量可增高、正常或减少。

（一）浓缩性高钠血症

即高渗性失水，最常见。体内总钠减少，而细胞内和血清钠浓度增高。见于单纯性失水或失水>失钠时。

（二）潴钠性高钠血症

较少见。主要因肾排泄钠减少和（或）钠的入量过多所致，如右心衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水、库欣综合征、原发性醛固酮增多症、颅脑外伤，以及急、慢性肾衰竭和补碱过多等。

（三）特发性高钠血症

较少见。本症分泌 AVP 的能力并未丧失，但是 AVP 释放的渗透压阈值提高，只有体液达到明显高渗状态时才能释放 AVP，因此体液一直处于高渗状态。

【临床表现和诊断】

浓缩性高钠血症的临床表现及诊断参阅高渗性失水部分。

潴钠性高钠血症以神经精神症状为主要表现，病情轻重与血钠升高的速度和程度有关。初期症状不明显，随着病情发展或在急性高钠血症时，主要呈脑细胞失水表现，如神志恍惚、烦躁不安、抽搐、惊厥、癫痫样发作、昏迷乃至死亡。

特发性高钠血症的症状一般较轻，常伴血浆渗透压升高。特发性高钠血症无明显脱水体征，持续高钠血症，机体仍有 AVP 分泌能力，肾小管对 AVP 仍有反应性。

【防治】

积极治疗原发病，限制钠的摄入量，防止钠输入过多。

早期补充足量的水分以纠正高渗状态，然后再酌情补充电解质。纠正高钠血症不能操之过急，补液过速、降低高渗状态过快可能引发脑水肿、惊厥、神经损害，从而导致死亡。浓缩性高钠血症的治疗参照高渗性失水部分。

潴钠性高钠血症除限制钠的摄入外，可用5%葡萄糖液稀释疗法或鼓励多饮水，但必须同时使用排钠性利尿药。因这类患者多有细胞外容量增高，需严密监护心肺功能，防止输液过快过多，以免导致肺水肿。上述方法未见效且病情加重者，可考虑应用8%葡萄糖溶液做透析疗法。

氢氯噻嗪和氯磺丙脲可缓解特发性高钠血症的症状。

第二节　钾代谢失常

钾的主要生理作用是维持细胞的新陈代谢、调节渗透压与酸碱平衡、保持神经肌肉的应激性和心肌的正常功能。正常成年男性体内钾总量为50～55mmol/kg，女性为40～50mmol/kg。体内98%的钾分布在细胞内，2%在细胞外，血钾仅占总量的0.3%。正常血钾浓度为3.5～5.5mmol/L，细胞间液为3.0～5.0mmol/L。

成人每日需钾约0.4mmol/kg，即3～4g钾，主要来源于饮食，肉类、水果、蔬菜等均富含钾，普通膳食每日可供钾50～1000mmol。肾脏是排钾的主要器官，尿钾占85%，粪和汗液分别排钾10%和5%。肾有较好的排钠功能，但保钾能力差，即使不摄入钾，每日仍排钾30～50mmol，尿

笔记

钾排出量受钾的摄入量、远端肾小管钠浓度、血浆醛固酮和皮质醇的调节。细胞内液的钾约为细胞外液的30～50倍，这主要依赖于细胞膜上的钠泵排钠保钾，因此，“钠泵”是维持细胞钾代谢平衡的重要因素。

一、钾缺乏和低钾血症

低钾血症（hypokalemia）是指血清钾<3.5mmol/L的一种病理生理状态。造成低钾血症的主要原因是体内总钾量丢失，称为钾缺乏症（potassium depletion）。临床上，体内总钾量不缺乏，也可因稀释或转移到细胞内而导致血清钾降低；反之，虽然钾缺乏，但如血液浓缩，或钾从细胞内转移至细胞外，血钾浓度又可正常甚至增高。

【病因、分类和发病机制】

（一）缺钾性低钾血症

表现为体内总钾量、细胞内钾和血清钾浓度降低。

1. 摄入钾不足　长期禁食、偏食、厌食，每日钾的摄入量<3g，并持续2周以上。

2. 排出钾过多　主要经胃肠或肾丢失过多的钾。

（1）胃肠失钾：因消化液丢失而失钾，见于长期大量的呕吐（如幽门梗阻）、腹泻（如VIP瘤、滥用泻药、霍乱等）、胃肠胆道引流或造瘘等。

（2）肾脏失钾：①肾脏疾病：急性肾衰竭多尿期、肾小管性酸中毒、失钾性肾病、尿路梗阻解除后利尿、Liddle综合征；②内分泌疾病：原发性或继发性醛固酮增多症、Cushing综合征、异源性ACTH综合征等；③利尿药：如呋塞米、依他尼酸、布美他尼、氢氯噻嗪、美托拉宗、乙酰唑胺等排钾性利尿药，或甘露醇、山梨醇、高渗糖液等渗透性利尿药；④补钠过多致肾小管钠-钾交换加强，钾排出增多；⑤碱中毒或酸中毒恢复期；⑥某些抗生素，如青霉素、庆大霉素、羧苄西林、多黏菌素B等。

（3）其他原因所致的失钾：如大面积烧伤、放腹水、腹腔引流、透析、长期高温作业等。

（二）转移性低钾血症

因细胞外钾转移至细胞内引起，表现为体内总钾量正常，细胞内钾增多，血清钾浓度降低。见于：①代谢性或呼吸性碱中毒或酸中毒的恢复期，一般血pH每升高0.1，血钾约下降0.7mmol/L；②使用大量葡萄糖液（特别是同时应用胰岛素时）；③周期性瘫痪，如家族性低血钾性周期性瘫痪、Graves病；④急性应激状态，可致肾上腺素分泌增多，促进钾进入细胞内；⑤棉籽油或氯化钡中毒；⑥使用叶酸、维生素B_{12}治疗贫血；⑦反复输入冷存洗涤过的红细胞，因冷存过程中可丢失钾50%左右，进入人体后细胞外钾迅速进入细胞内；⑧低温疗法使钾进入细胞内。

（三）稀释性低钾血症

细胞外液水潴留时，血钾浓度相对降低，机体总钾量和细胞内钾正常，见于水过多和水中毒，或过多过快补液而未及时补钾时。

【临床表现】

取决于低钾血症发生的速度、程度和细胞内外钾浓度异常的轻重。慢性轻型者的症状轻或无症状，急性而迅速发生的重型者症状往往很重，甚至致命。

（一）缺钾性低钾血症

1. 骨骼肌表现　一般血清钾<3.0mmol/L时，患者感疲乏、软弱、乏力；<2.5mmol/L时，全身性肌无力，肢体软瘫，腱反射减弱或消失，甚而膈肌、呼吸肌麻痹，呼吸困难、吞咽困难，重者可窒息。可伴麻木、疼痛等感觉障碍。病程较长者常伴肌纤维溶解、坏死、萎缩和神经退变等病变。

2. 消化系统表现　恶心、呕吐、厌食、腹胀、便秘、肠蠕动减弱或消失、肠麻痹等，重者肠黏膜

笔记

下组织水肿。

3. 中枢神经系统表现　萎靡不振、反应迟钝、定向力障碍、嗜睡或昏迷。

4. 循环系统表现　早期心肌应激性增强，心动过速，可有房性、室性期前收缩；重者呈低钾性心肌病，心肌坏死、纤维化。心电图：血钾降至3.5mmol/L时，T波宽而低，Q-T间期延长，出现U波；重者T波倒置，ST段下移，出现多源性期前收缩或室性心动过速；更严重者可因心室扑动、心室颤动、心脏骤停或休克而猝死。

5. 泌尿系统表现　长期或严重失钾可致肾小管上皮细胞变性坏死，尿浓缩功能下降出现口渴、多饮和夜尿多；进而发生失钾性肾病，出现蛋白尿和管型尿等。

6. 酸碱平衡紊乱表现　钾缺乏时细胞内缺钾，细胞外 Na^+ 和 H^+ 进入细胞内，肾远端小管 K^+ 与 Na^+ 交换减少而 H^+ 与 Na^+ 交换增多，故导致代谢性碱中毒、细胞内酸中毒及反常性酸性尿。

（二）转移性低钾血症

亦称为周期性瘫痪。常在半夜或凌晨突然起病，主要表现为发作性软瘫或肢体软弱乏力，多数以双下肢为主，少数累及上肢；重者累及颈部以上部位和膈肌；1～2小时达高峰，一般持续数小时，个别可长达数日。

（三）稀释性低钾血症

主要见于水过多或水中毒时。

【诊断】

一般根据病史，结合血清钾测定可作出诊断。反复发作的周期性瘫痪是转移性低钾血症的重要特点，但其他类型的低钾血症均缺乏特异的症状和体征。特异的心电图表现（如低T波、Q-T间期延长和U波）有助于诊断。病因鉴别时，要首先区分肾性（一般尿钾多>20mmol/L）或肾外性失钾；并对可能病因作相应的检查，必要时测定血浆肾素活性和醛固酮水平。一般情况下，血清钾水平可大致反映缺钾性低钾血症的缺钾程度（血清钾<3.5mmol/L表示钾丢失达总量的10%以上）。

【防治】

积极治疗原发病，给予富含钾的食物。对缺钾性低钾血症者，除积极治疗原发病外，应及时补钾。

（一）补钾量

参照血清钾水平，大致估计补钾量：①轻度缺钾：血清钾3.0～3.5mmol/L，可补充钾100mmol（相当于氯化钾8.0g）；②中度缺钾：血清钾2.5～3.0mmol/L，可补充钾300mmol（相当于氯化钾24g）；③重度缺钾：血清钾2.0～2.5mmol/L，可补充钾500mmol（相当于氯化钾40g）。但一般每日补钾以不超过200mmol（相当于氯化钾15g）为宜。

（二）补钾种类

饮食补钾：肉、青菜、水果、豆类含钾量高，100g约含钾0.2～0.4g，而米、面约含钾0.09～0.14g，蛋约含钾0.06～0.09g。

药物补钾：①氯化钾：含钾13～14mmol/g，最常用；②枸橼酸钾：含钾约9mmol/g；③醋酸钾：含钾约10mmol/g，枸橼酸钾和醋酸钾适用于伴高氯血症者（如肾小管性酸中毒）的治疗；④谷氨酸钾：含钾约4.5mmol/g，适用于肝衰竭伴低钾血症者；⑤L-门冬氨酸钾镁溶液：含钾3.0mmol/10ml，镁3.5mmol/10ml，门冬氨酸和镁有助于钾进入细胞内。

（三）补钾方法

1. 途径　轻者给予富含钾的食物。口服补钾以氯化钾为首选；为减少胃肠道反应，宜将10%氯化钾溶液稀释于果汁或牛奶中餐后服，或改用氯化钾控释片，或换用10%枸橼酸钾，或鼻饲补钾。严重病例需静脉滴注补钾。

2. 速度　一般静脉补钾的速度以20～40mmol/h为宜，不能超过50～60mmol/h。

笔记

3. 浓度　常规静脉滴注法补钾，静注液体以含钾20～40mmol/L或氯化钾1.5～3.0g/L为宜。需要限制补液量及(或)不能口服补钾的严重低钾患者，可行深静脉穿刺或插管采用精确的静脉微量输注泵匀速输注较高浓度的含钾液体。

(四) 注意事项

①补钾时须检查肾功能和尿量，尿量>700ml/d或>30ml/h则补钾安全，否则应慎重补钾以免引发高血钾；②低钾血症时将氯化钾加入生理盐水中静滴，如血钾已正常，则将氯化钾加入葡萄糖液中静滴，可预防高钾血症和纠正钾缺乏症，如停止静脉补钾24小时后血钾仍正常，可改为口服补钾(血钾3.5mmol/L，仍缺钾约10%)；③对输注较高浓度钾溶液的患者，应持续心脏监护和每小时测定血钾，避免严重高钾血症和(或)心脏停搏；④钾进入细胞内较为缓慢，细胞内外的钾平衡时间约需15小时或更久，故应特别注意输注中和输注后的严密观察，防止发生一过性高钾血症；⑤难治性低钾血症需注意纠正碱中毒和低镁血症；⑥补钾后可加重原有的低钙血症出现手足搐搦，应及时补给钙剂；⑦不宜长期使用氯化钾肠溶片，以免小肠处于高钾状态引发小肠狭窄、出血、梗阻等并发症。

二、高钾血症

高钾血症(hyperkalemia)是指血清钾浓度>5.5mmol/L的一种病理生理状态，此时的体内钾总量可增多(钾过多)、正常或缺乏。

【病因和发病机制】

(一) 钾过多性高钾血症

其特征是机体钾总量增多致血清钾过高，主要见于肾排钾减少。一般只要肾功能正常，尿量>500ml/d，很少引起高钾血症。

1. 肾排钾减少　主要见于肾小球滤过率下降和肾小管排钾减少。前者包括少尿型急性、慢性肾衰竭，后者包括肾上腺皮质功能减退症、低肾素性低醛固酮症、肾小管性酸中毒、氮质血症、长期使用潴钾性利尿药(螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利)、β受体拮抗药、血管紧张素转换酶抑制剂、非甾体类抗炎药。

2. 摄入钾过多　在少尿基础上，常因饮食钾过多、服用含钾丰富的药物、静脉补钾过多过快或输入较大量库存血或放射照射血等引起。

(二) 转移性高钾血症

常由细胞内钾释放或转移到细胞外所致，少尿或无尿诱发或加重病情，但机体总钾量可增多、正常或减少。

1. 组织破坏　细胞内钾进入细胞外液，如重度溶血性贫血，大面积烧伤、创伤，肿瘤接受大剂量化疗，血液透析，横纹肌溶解症等。

2. 细胞膜转运功能障碍　①代谢性酸中毒时钾转移到细胞外，H^+进入细胞内，血pH降低，血清钾升高；②严重失水、休克致组织缺氧；③剧烈运动、癫痫持续状态、破伤风等；④高钾性周期性瘫痪；⑤使用琥珀胆碱、精氨酸等药物。

(三) 浓缩性高钾血症

重度失水、失血、休克等致有效循环血容量减少，血液浓缩而钾浓度相对升高，多同时伴有肾前性少尿及排钾减少；休克、酸中毒、缺氧等使钾从细胞内进入细胞外液。

(四) 假性高钾血症

如试管内溶血、静脉穿刺技术不良、血小板增多、白细胞增多等导致细胞内钾外移引起。

【临床表现】

常被原发病掩盖。主要表现为心肌收缩功能降低、心音低钝，可使心脏停搏于舒张期；出现心率减慢、室性期前收缩、房室传导阻滞、心室颤动及心脏停搏。心电图是诊断高钾血症程度的

笔记

重要参考指标：血清钾>6mmol/L时，出现基底窄而高尖的T波；7～9mmol/L时，PR间期延长，P波消失，QRS波群变宽，R波渐低，S波渐深，ST段与T波融合；>9～10mmol/L时，出现正弦波，QRS波群延长，T波高尖；进而心室颤动、蠕动。血压早期升高，晚期降低，出现血管收缩等类缺血症：皮肤苍白、湿冷、麻木、酸痛等。因影响神经肌肉复极过程，患者疲乏无力，四肢松弛性瘫痪，腱反射消失，也可出现动作迟钝、嗜睡等中枢神经症状。

【诊断与鉴别诊断】

有导致血钾增高和（或）肾排钾减少的基础疾病，血清钾>5.5mmol/L即可确诊。临床表现仅供诊断的参考，心电图可作为诊断、病情判定和疗效观察的重要指标。血钾水平和体内总钾含量不一定呈平行关系。钾过多时，可因细胞外液水过多或碱中毒而使血钾不高；反之，钾缺乏时也可因血液浓缩和酸中毒而使血钾增高。确定高钾血症诊断后，还需寻找和确定导致高钾血症的原发疾病。

【防治】

早期识别和积极治疗原发病，控制钾摄入。高钾血症对机体的重要威胁是心脏抑制，治疗原则是迅速降低血钾水平，保护心脏。

（一）对抗钾的心脏抑制作用

1. 乳酸钠或碳酸氢钠液　可碱化血液，促使钾进入细胞内；钠拮抗钾的心脏抑制作用；增加远端肾小管中钠含量和Na^+-K^+交换，增加尿钾排出量；Na^+增加血浆渗透压，从而扩容稀释性降低血钾；Na^+有抗迷走神经作用，提高心率。在急重症时，立即用11.2%乳酸钠液60～100ml（或4%～5%碳酸氢钠100～200ml）静脉滴注，一般数分钟起作用。注意事项：①注射中应注意防止诱发肺水肿；②乳酸钠或醋酸钠需在肝脏内代谢成碳酸氢钠，因此肝病患者应慎用；③碳酸氢钠不能与葡萄糖酸钙混合使用，以免出现碳酸钙沉积。

2. 钙剂　可对抗钾的心肌毒性。常用10%葡萄糖酸钙或5%氯化钙10～20ml加等量25%葡萄糖液，缓慢静脉注射，一般数分钟起作用，但需多次应用。有心力衰竭者不宜同时使用洋地黄。钙离子并不能影响细胞内外液K^+的分布，但可使静息膜电位与阈电位之间的差距增加，从而稳定心脏兴奋性，因此还需使用其他方法来降低血钾。

3. 高渗盐水　其作用机制与乳酸钠相似，但高氯可引发高氯性酸中毒，对高钾血症不利，应慎用。常用3%～5%氯化钠液100～200ml静脉滴注，效果迅速，但可增加循环血容量，对少尿、无尿者可引发肺水肿，故应注意监护心肺功能。若尿量正常，也可应用等渗盐水。

4. 葡萄糖和胰岛素　使血清钾转移至细胞内。一般用25%～50%葡萄糖液，按每3～4g葡萄糖给予1IU普通胰岛素持续静脉滴注。

5. 选择性β_2受体激动剂　可促进钾转入细胞内，如沙丁胺醇等。

（二）促进排钾

1. 经肾排钾　肾是排钾的主要器官。可给予高钠饮食或静脉输入高钠溶液；应用呋塞米、依他尼酸、氢氯噻嗪等排钾性利尿药，但肾衰竭时效果不佳。

2. 经肠排钾　在肠道，阳离子交换树脂与钾交换，可清除体内钾。常用聚磺苯乙烯交换树脂10～20g，一日口服2～3次；或40g加入25%山梨醇液100～200ml中保留灌肠。可单独或并用25%山梨醇液口服，一次20ml，一日2～3次。

3. 透析疗法　适用于肾衰竭伴急重症高钾血症者，以血液透析为最佳，也可使用腹膜透析。

（三）减少钾的来源

①停止高钾饮食或含钾药物；②供给高糖高脂饮食或采用静脉营养，以确保足够热量，减少分解代谢所释放的钾；③清除体内积血或坏死组织；④避免应用库存血；⑤控制感染，减少细胞分解。

笔记

第三节　酸碱平衡失常

人体主要通过体液缓冲系统调节、肺调节、肾调节和离子交换调节等四组缓冲对来维持及调节酸碱平衡。其中体液缓冲系统最敏感，它包括碳酸氢盐系统、磷酸盐系统、血红蛋白及血浆蛋白系统，尤以碳酸氢盐系统最重要，正常时，碳酸氢盐[HCO_3^-]/碳酸[H_2CO_3]为20∶1。肺调节一般在10～30分钟发挥作用，主要以CO_2形式排出挥发性酸。离子交换调节一般在2～4小时之后发挥作用。肾调节最慢，多在数小时之后发生，但其作用强而持久，且是非挥发性酸和碱性物质排出的唯一途径。体液缓冲系统和离子交换是暂时的，过多的酸或碱性物质需最终依赖肺和肾的清除。如果体内酸和(或)碱过多或不足，引起血液氢离子浓度改变，可导致酸碱平衡失常。

【酸碱平衡指标】

临床上主要测定pH、呼吸性和代谢性因素三方面的指标。

（一）pH

为H^+浓度的负对数值。正常动脉血pH为7.35～7.45，平均7.40，比静脉血约高0.03，受呼吸和代谢双重因素的影响。pH>7.45表示碱中毒；<7.35表示酸中毒；7.35～7.45有三种可能：①酸碱平衡正常；②处于代偿期的酸碱平衡失常；③混合型酸碱平衡失常。单凭pH不能区别代谢性或呼吸性、单纯性或复合性酸碱平衡紊乱。人体的pH可耐受范围为6.8～7.8。pH_{NR}(非呼吸性pH)是血标本用40mmHg的CO_2平衡后测定的pH，由于不受呼吸因素的影响，故可反映代谢性酸碱平衡情况。正常动脉血pH_{NR}为7.40。

（二）H^+浓度

正常动脉血的H^+浓度为(40±5)nmol/L，H^+浓度与pH呈反对数关系。

（三）二氧化碳分压($PaCO_2$)

为溶解于动脉血中的CO_2所产生的压力。正常动脉血为35～45mmHg，平均为40mmHg，反映肺泡中的CO_2浓度，为呼吸性酸碱平衡的重要指标：增高表示通气不足，为呼吸性酸中毒；降低表示换气过度，属呼吸性碱中毒。代谢性因素可使$PaCO_2$呈代偿性改变，代谢性酸中毒时$PaCO_2$降低，代谢性碱中毒时升高。

（四）标准碳酸氢盐(standard bicarbonate，SB)

指在标准条件下所测得的HCO_3^-含量。标准条件是指在37℃条件下，全血标本与$PaCO_2$为40mmHg的气体平衡后，使血红蛋白完全氧合所测得的HCO_3^-含量。正常值为22～26(平均24)mmol/L。SB不受呼吸因素的影响，反映HCO_3^-的储备量，是代谢性酸碱平衡的重要指标。SB增加提示代谢性碱中毒，减低提示代谢性酸中毒。

（五）实际碳酸氢盐(actual bicarbonate，AB)

指在实际条件下所测得的HCO_3^-含量。AB反映机体实际的HCO_3^-含量，故受呼吸因素的影响。

正常人SB=AB=22～26mmol/L。SB增高可能提示代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性碱中毒。AB与SB的差数反映呼吸因素对HCO_3^-影响的强度：AB>SB表示CO_2潴留，提示呼吸性酸中毒；AB<SB表示CO_2排出增多，提示呼吸性碱中毒；AB与SB均低，而AB=SB，提示失代偿的代谢性酸中毒，而AB<SB则可能为代偿后的代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒，也可能为代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒并存；若AB与SB均高，AB=SB，提示失代偿的代谢性碱中毒，而AB>SB则可能为代偿后的代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒，也可能为代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒。

（六）缓冲碱(buffer base，BB)

是指血中能起缓冲作用的总碱量，包括开放性缓冲阴离子(碳酸氢盐)、非开放性缓冲阴离

笔记

子(血红蛋白、血浆蛋白、磷酸盐等)的总和。BB 只受血红蛋白浓度的影响,是反映代谢性酸碱平衡的又一指标,BB 减少表示酸中毒,增加表示碱中毒。

(七)碱剩余(base excess,BE)或碱缺乏(base deficit,BD)

指在温度为37~38℃、CO_2分压为40mmHg 的标准条件下滴定血液标本,使 pH 等于7.40 所消耗的酸量(BE)或碱量(BD),正常值为0±2.3。BE 说明 BB 增加,用正值表示;BD 说明 BB 减少,用负值表示。BE 表示代谢性碱中毒,BD 表示代谢性酸中毒;BE 和 BD 不受呼吸因素的影响。临床上常用的 BE 有全血 BE(BEb)和细胞外 BE(BEect,BEHb5)两种,正常值为-3~+3mmol/L,平均值为0。因血液血红蛋白(Hb)的变化可影响 BEb,故测定 BEb 时必须用实际的血液 Hb 浓度进行校正。

(八)二氧化碳结合力(CO_2CP)

是指血液中 HCO_3^- 和 H_2CO_3 中 CO_2 含量的总和,正常值22~29(平均25)mmol/L。CO_2CP 受代谢和呼吸双重因素的影响,减少可能为代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒,增多可能为代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒。

(九)阴离子隙(anion gap,AG)

临床上常用可测定的阳离子减去可测定的阴离子之差表示,阴离子隙(mmol/L)=(Na^++K^+)-(HCO_3^-+Cl^-),或=Na^+-(HCO_3^-+Cl^-)。AG 正常值8~16(平均12)mmol/L,>16mmol/L 常表示有机酸增多的代谢性酸中毒,<8mmol/L 可能是低蛋白血症所致。

【酸碱平衡失常】

体内产生或摄入的酸性或碱性物质超越了其缓冲、中和与排除的速度和能力,在体内蓄积,即发生酸碱平衡失常。早期由于 HCO_3^-/H_2CO_3 等的缓冲,尚能使其比值保持在20:1,pH 和 H^+浓度维持在正常范围,称为代偿性酸中毒或碱中毒。当病情严重,代偿失效,HCO_3^-/H_2CO_3 比值不能保持在20:1,pH 和 H^+浓度超过正常范围时,则发生失代偿性酸中毒或碱中毒。

一、代谢性酸中毒

简称"代酸",见第五篇第十三章。

二、代谢性碱中毒

简称"代碱"。

【病因和发病机制】

大多数是由于各种原因致肾小管 HCO_3^- 重吸收过多(如血容量不足、Cl^-或钾丧失)引起。

(一)近端肾小管碳酸氢盐最大吸收阈增大

1. 容量不足性碱中毒 呕吐、幽门梗阻、胃引流等致大量 HCl 丢失,而肠液中的 HCO_3^- 因未被胃酸中和而吸收过多,造成碱血症;血容量不足,肾重吸收钠和 HCO_3^- 增加,出现反常性酸性尿,血 HCO_3^- 和 pH 升高,导致容量不足性碱中毒。

2. 缺钾性碱中毒 缺钾时,H^+转入细胞内,肾小管排 H^+增加,Na^+、HCO_3^- 重吸收增多,产生缺钾性代碱,多同时伴有 Cl^-缺乏。

3. 低氯性碱中毒 ①胃液丢失造成一过性碱血症,由于肾小管细胞的 Cl^-减少,Na^+、K^+、HCO_3^- 再吸收增加;②排钾性利尿药使排 Cl^- 多于排 Na^+;③原发性醛固酮增多症致低氯性碱中毒。上述情况经补氯后可纠正碱中毒,故称为"对氯有反应性碱中毒"。

4. 高碳酸血症性碱中毒 慢性呼吸性酸中毒(如通气不足纠正过快,$PaCO_2$急剧下降)因肾重吸收 HCO_3^- 增加而致碱中毒。

(二)肾碳酸氢盐产生增加

进入终末肾单位的 Na^+增加,一方面促进肾泌酸,另一方面引起肾 HCO_3^- 产生增加(净酸排

笔记

泌增加)，造成代碱(肾性代碱)。

1. 使用排钾保钠类利尿药　使远端肾小管中钠盐增加。另外，利尿药还可造成血容量减少，低钾血症和低氯血症。

2. 盐皮质激素增加　盐皮质激素过多促进肾小管 Na^+ 的重吸收，泌 H^+、泌 K^+ 增加可导致代碱。

3. Liddle 综合征　造成潴钠、排钾，导致肾性代碱。

(三) 有机酸的代谢转化缓慢

是一过性代碱的重要原因。常见于糖尿病酮症酸中毒胰岛素治疗后，血液透析造成醋酸大量摄入等。

【代偿机制】

体内碱性物质增多，缓冲系统即刻将强碱转化为弱碱，使 HCO_3^- 消耗，而 H_2CO_3 增多，抑制呼吸中枢，肺通气减弱，CO_2 潴留，HCO_3^- 代偿性增加。肾碳酸酐酶活力减弱而 H^+ 形成和排泌减少，$NaHCO_3$ 重吸收也减少，使 HCO_3^-/H_2CO_3 代偿性恢复到 20∶1，pH 正常。

【临床表现】

轻者被原发病掩盖。重者呼吸浅慢，由于蛋白结合钙增加、游离钙减少，碱中毒致乙酰胆碱释放增多，神经肌肉兴奋性增高，常有面部及四肢肌肉抽动、手足搐搦，口周及手足麻木。血红蛋白对氧的亲和力增加，致组织缺氧，出现头昏、躁动、谵妄乃至昏迷。伴低钾血症时，可表现为软瘫。

【诊断与鉴别诊断】

积极寻找和区别导致 H^+ 丢失或碱潴留的原发病因，确诊依赖于实验室检查。HCO_3^-、AB、SB、BB、BE 增加；如能除外呼吸因素的影响，CO_2CP 升高有助于诊断。尿电解质、pH、血管紧张素、醛固酮、促肾上腺皮质激素、皮质醇测定等有助于明确病因。失代偿期 pH>7.45，H^+ 浓度<35mmol/L；缺钾性碱中毒者的血清钾降低，尿呈酸性；低氯性者的血清氯降低，尿 Cl^->10mmol/L。

【防治】

避免碱摄入过多，应用排钾性利尿药或罹患盐皮质激素增多性疾病时注意补钾，积极处理原发病。

轻、中度者以治疗原发病为主，循环血容量不足时用生理盐水扩容，低钾血症者补钾，低氯血症者给予生理盐水等。严重者亦应首选生理盐水。

其他药物有：①氯化铵：可提供 Cl^-，且铵经肝转化后可提供 H^+。每次 1～2g，一日 3 次口服；必要时静脉滴注，补充量按每提高细胞外液 Cl^- 1mmol，补给氯化铵 0.2mmol，或每降低 CO_2CP 0.45mmol/L，每千克体重补给 2% 氯化铵 1ml 计算，用 5% 葡萄糖溶液稀释成 0.9% 等渗溶液，分 2～3 次静脉滴注，但不能用于肝功能障碍、心力衰竭和伴呼吸性酸中毒的患者。②稀盐酸：直接提供 Cl^- 和 H^+，一般 10% 盐酸 20ml 相当于氯化铵 3g，可稀释 40 倍，一日 4～6 次口服。③盐酸精氨酸：将 20g 精氨酸加入 500～1000ml 配液中缓慢静滴(持续 4 小时以上)。1g 精氨酸可补充 Cl^- 和 H^+ 各 4.8ml，适用于肝功能不全所致的代碱。④乙酰唑胺：对体液容量增加或水负荷增加的患者，碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可使肾排出 HCO_3^- 增加。主要适用于心力衰竭、肝硬化等容量负荷增加性疾病及噻嗪类利尿剂所致代碱的治疗，亦适合呼吸性酸中毒合并代碱者。但代酸伴低钾血症、肾上腺皮质功能减退、肝性脑病、肾功能不全、肾结石患者不宜使用。

三、呼吸性酸中毒

简称“呼酸”。见第二篇第十五章。

笔记

四、呼吸性碱中毒

简称“呼碱”。

【病因和发病机制】

原发因素为过度换气。CO_2的排出速度超过生成速度，导致CO_2减少，$PaCO_2$下降。

（一）中枢性换气过度

1. 非低氧因素所致 ①癔症等换气过度综合征；②脑部外伤或疾病：外伤、感染、肿瘤、脑血管意外；③药物中毒：水杨酸盐、副醛等；④体温过高、环境高温；⑤内源性毒性代谢产物：如肝性脑病、酸中毒等。

2. 低氧因素所致 ①高空、高原、潜水、剧烈运动等缺氧；②阻塞性肺疾病：肺炎、肺间质疾病、支气管阻塞、胸膜及胸廓疾病、肺气肿；③供血不足：心力衰竭、休克、严重贫血等。因缺氧刺激呼吸中枢而导致换气过度。

（二）外周性换气过度

①呼吸机管理不当；②胸廓或腹部手术后，因疼痛而不敢深呼气；③胸外伤、肋骨骨折；④呼吸道阻塞突然解除；⑤妊娠或使用黄体酮等药物也可致换气过度。

【代偿机制】

CO_2减少，呼吸浅而慢，使CO_2潴留，H_2CO_3升高而代偿；当持续较久时，肾排H^+减少，HCO_3^-排出增多，HCO_3^-/H_2CO_3在低水平达到平衡（代偿性呼碱）。

【临床表现】

主要表现为换气过度和呼吸加快。碱中毒可刺激神经肌肉兴奋性增高，急性轻者可有口唇、四肢发麻、刺痛，肌肉颤动；重者有眩晕、昏厥、视力模糊、抽搐；可伴胸闷、胸痛、口干、腹胀等；在碱性环境中，氧合血红蛋白解离降低，组织缺氧，表现为脑电图和肝功能异常。

【诊断与鉴别诊断】

各种原因所致呼碱的共同特点是换气过度。癔症所致的换气过度综合征常易引起注意，但高温、高热、高空、手术后等所致者易被忽视。确诊依赖于实验室检查：①$PaCO_2$降低，除外代谢因素影响的CO_2结合力降低，$AB<SB$；②失代偿期pH升高。

【防治】

主要是病因治疗，如心理疏导解除癔症患者的顾虑，合理给氧，加强呼吸机的管理，积极治疗原发病等。用纸袋罩于口鼻外使患者吸回呼出的CO_2有一定作用；采取短暂强迫闭气法，含5% CO_2的氧气吸入法；乙酰唑胺每日500mg口服有利于排出HCO_3^-。对持续时间较长的患者，可试用β肾上腺素能受体拮抗剂减慢呼吸。急危重患者在有严格监视、抢救条件情况下，可用镇静药物阻断自主呼吸，然后气管插管进行辅助呼吸，以减慢呼吸速率和减少潮气量，但需对血pH和$PaCO_2$进行密切监测。

五、混合型酸碱平衡障碍

在临床实践中，酸碱平衡失常几乎均为混合性，且随病情变化和治疗干预而不断改变。因此，必须正确识别和判断患者的酸碱平衡失常的实际状况。

（一）单因素混合型酸碱平衡失常

致病因素为代谢性的或呼吸性的，有下列几种常见的组合方式：

1. 代偿性混合型酸碱平衡失常 是指在代偿过程中出现的继发性酸碱平衡失常：①代酸伴代偿性呼碱：原发HCO_3^-减低，代偿导致继发性H_2CO_3减低，血pH下降（H^+浓度升高）；②代碱伴代偿性呼酸：原发HCO_3^-增高，代偿导致继发性H_2CO_3增高，血pH升高；③呼酸伴代偿性代碱：原发$PaCO_2$高，代偿导致继发性HCO_3^-增高，血pH下降；④呼碱伴代偿性代酸：原发$PaCO_2$减低，代

笔记

偿导致继发性 HCO_3^- 减低，血 pH 升高。

2. 加重性混合型酸碱平衡失常　①混合型代酸，如糖尿病酮症酸中毒伴乳酸性酸中毒；②混合型代碱，如低钾性碱中毒合并低氯性碱中毒；③混合型呼酸，如慢性阻塞性肺气肿伴有脊柱弯曲畸形；④混合型呼碱，如胸外伤伴癔症换气过度综合征。

3. 抵消性混合型酸碱平衡失常　①代酸并代碱，如糖尿病酮症酸中毒伴低钾性碱中毒；②呼酸并呼碱，如重症肺炎伴通气不足和高热所致的换气过度。

（二）双因素混合型酸碱平衡失常

指同时存在代谢性和呼吸性的致病因素。

1. 加重性混合型酸碱平衡失常　①代酸并呼酸，如糖尿病酮症酸中毒伴严重肺部感染时，血 pH 明显下降，HCO_3^- 减少、$PaCO_2$ 升高；②代碱并呼碱时，血 pH 明显升高，HCO_3^- 增多，$PaCO_2$ 降低。

2. 抵消性混合型酸碱平衡失常　①代酸并呼碱时，两种酸碱平衡紊乱互相抵消，血 pH 可正常、升高或降低，但 HCO_3^- 减少，$PaCO_2$ 降低；②代碱并呼酸时，两种酸碱度互相抵消，血 pH 可正常、升高或降低，但 HCO_3^- 增多，$PaCO_2$ 升高。

第四节　水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项

水、电解质和酸碱平衡失常是临床工作中十分常见的一组病理生理状态，可存在于多种疾病的发展过程中，这些代谢紊乱使原有病情更加复杂。在诊疗过程中，应特别注意下述几点。

1. 应详细分析病史、体征和实验室检查结果等，做到正确诊断，早期防治。

2. 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的性质与类型往往变化迅速，应严密观察病情变化，仔细分辨、识别、区分某表现属原发性还是继发性；紊乱是单一性的还是复合性的；是显性的还是潜在性的。分清缓急、主次、轻重，给予恰当而及时的处理，随时调整方案。

3. 严密监视心、肺、肾、循环功能和体重的变化，详细记录出入水量。定期检查 K^+、Na^+、Cl^-、CO_2CP、BUN、肌酐、pH 和动脉血气分析。

（李　强）

笔记



第二十六章　高尿酸血症

高尿酸血症(hyperuricemia)是嘌呤代谢障碍引起的代谢性疾病。临床上分为原发性和继发性两大类,前者多由先天性嘌呤代谢异常所致,常与肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压、动脉硬化和冠心病等聚集发生,后者则由某些系统性疾病或者药物引起。少数患者可以发展为痛风,出现急性关节炎、痛风肾和痛风石等临床症状和阳性体征。本章重点讨论高尿酸血症。

【病因和发病机制】

病因和发病机制不清。由于受地域、民族、饮食习惯的影响,高尿酸血症发病率差异较大。2004年山东沿海地区流行病学调查显示高尿酸血症的患病率为23.14%。

(一) 高尿酸血症的形成

尿酸(uric acid)作为嘌呤代谢的终产物主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。人体中尿酸80%来源于内源性嘌呤代谢,20%来源于富含嘌呤或核酸蛋白食物。正常人体内血清尿酸浓度在一个较窄的范围内波动。一般而言,尿酸随年龄的增加而增高,尤以女性绝经期后更为明显。血尿酸水平的高低受种族、饮食习惯、区域、年龄以及体表面积等多重因素影响。在37℃的饱和浓度约为420μmol/L(7mg/dl),高于此值即为高尿酸血症。

1. 尿酸排泄减少　尿酸排泄障碍是引起高尿酸血症的重要因素,包括肾小球滤过减少、肾小管重吸收增多、肾小管分泌减少以及尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶沉积。80%～90%的高尿酸血症具有尿酸排泄障碍,且以肾小管分泌减少最为重要。

2. 尿酸生成增多　主要由酶的缺陷所致,酶缺陷的部位(图7-26-1):①磷酸核糖焦磷酸(5-phosphoribosyl-alpha-1-pyrophosphate, PRPP)合成酶活性增高,致PRPP的量增多;②磷酸核糖焦磷酸酰基转移酶(PRPP amidotransferase, PRPPAT)的浓度或活性增高,对PRPP的亲和力增强,降低对嘌呤核苷酸负反馈作用的敏感性;③次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribsyltansferase, HGPRT)部分缺乏,使鸟嘌呤转变为鸟嘌呤核苷酸及次黄嘌呤转变为次黄嘌呤核苷酸减少,以致对嘌呤代谢的负反馈作用减弱;④黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性增加,加速次黄嘌呤转变为黄嘌呤,黄嘌呤转变为尿酸;⑤其他。前3种酶缺陷证实为X伴性连锁遗传。

原发性高尿酸血症常伴有肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病和高血压等,目前认为与胰岛素抵抗有关。原发性高尿酸血症需建立在排除其他疾病基础之上;而继发者则主要由于肾脏疾病致尿酸排泄减少,骨髓增生性疾病致尿酸生成增多,某些药物抑制尿酸的排泄等多种原因所致。

(二) 急性痛风性关节炎

临床上仅有部分高尿酸血症患者发展为痛风,多数患者临床表现为急性关节炎。确切原因不清(见第八篇第十二章痛风)。

(三) 尿酸性肾结石

部分高尿酸血症的患者可以出现尿酸性结石,结石的发生率随血尿酸浓度的增高、尿尿酸排出量的增加而增多。尿酸在碱性环境中的溶解度远远高于酸性环境。酸性环境下可导致尿酸盐的溶解度下降,使尿酸结石易于形成。

(四) 急性尿酸性肾病

笔记

由于尿酸结晶在肾集合管、肾盂肾盏及输尿管内沉积,可使尿流阻塞发生少尿和急性肾衰

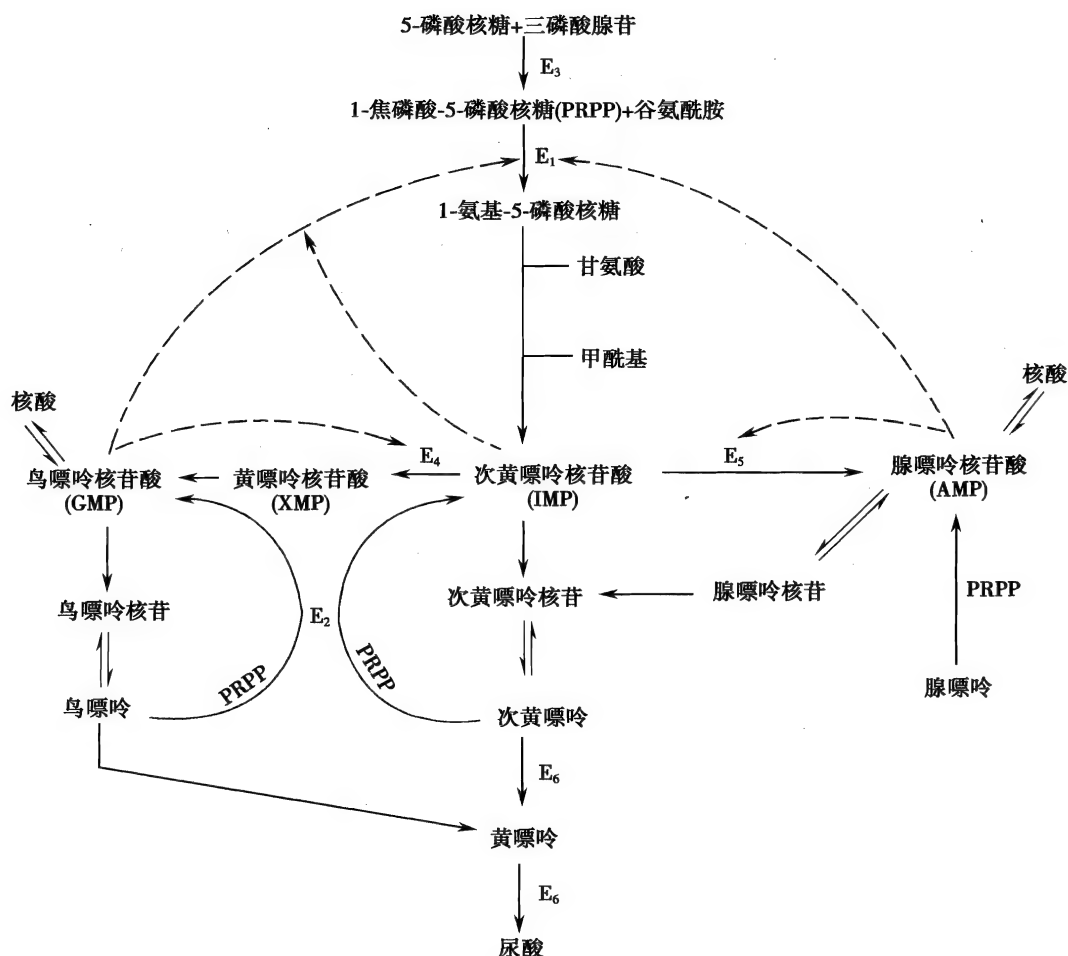


图 7-26-1　嘌呤合成和代谢途径及其反馈调节机制

竭，常见于骨髓增生性疾病化疗或放疗时尿酸盐大量产生的患者。

【临床表现】

临床多见于 40 岁以上的男性，女性多在更年期后发病。常有家族遗传史。

（一）无症状期

仅有波动性或持续性高尿酸血症，从血尿酸增高至症状出现的时间可长达数年至数十年，有些可终身不出现症状，但随年龄增长痛风的患病率增加，并与高尿酸血症的水平和持续时间有关。

（二）急性痛风性关节炎期

（三）慢性痛风性关节炎期（见第八篇第十二章痛风）

（四）肾脏病变

主要表现在两方面：

1. **痛风性肾病**　起病隐匿，早期仅有间歇性蛋白尿，随着病情的发展而呈持续性，伴有肾浓缩功能受损时夜尿增多，晚期可发生肾功能不全，表现为水肿、高血压、血尿素氮和肌酐升高。少数患者表现为急性肾衰竭，出现少尿或无尿，最初 24 小时尿酸排出增加。

2. **尿酸性肾石病**　约 10% ~25% 的痛风患者肾有尿酸结石，呈泥沙样，常无症状，结石较大者可发生肾绞痛、血尿。当结石引起梗阻时导致肾积水、肾盂肾炎、肾积脓或肾周围炎，严重者可致急性肾衰竭。感染可加速结石的增长和肾实质的损害。

（五）眼部病变

肥胖痛风患者常反复发生睑缘炎，在眼睑皮下组织中发生痛风石。有的逐渐长大、破溃形

笔记

成溃疡而使白色尿酸盐向外排出。部分患者可出现反复发作性结膜炎、角膜炎与巩膜炎。在急性关节炎发作时，常伴发虹膜睫状体炎。眼底视盘往往轻度充血，视网膜可发生渗出、水肿或渗出性视网膜剥离。

【实验室及其他检查】

（一）血尿酸测定

血清标本，尿酸酶法。正常男性为 150～380μmol/L（2.5～6.4mg/dl），女性为 100～300μmol/L（1.6～5.0mg/dl），更年期后接近男性。血尿酸存在较大波动，应反复监测。

（二）尿尿酸测定

限制嘌呤饮食 5 天后，每日尿酸排出量超过 3.57mmol（600mg），可认为尿酸生成增多。

（三）滑囊液或痛风石内容物检查

偏振光显微镜下可见针形尿酸盐结晶。

（四）X 线检查（见第八篇第十二章痛风）

（五）电子计算机 X 线体层显像（CT）与磁共振显像（MRI）检查

CT 扫描受累部位可见不均匀的斑点状高密度痛风石影像；MRI 的 T1 和 T2 加权图像呈斑点状低信号。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

男性和绝经后女性血尿酸>420μmol/L（7.0mg/dl）、绝经前女性>350μmol/L（5.8mg/dl）可诊断为高尿酸血症。中老年男性如出现特征性关节炎表现、尿路结石或肾绞痛发作，伴有高尿酸血症应考虑痛风。关节液穿刺或痛风石活检证实为尿酸盐结晶可做出诊断。X 线检查、CT 或 MRI 扫描对明确诊断具有一定的价值。急性关节炎期诊断有困难者，秋水仙碱试验性治疗有诊断意义。

（二）鉴别诊断

1. 继发性高尿酸血症　如仅发现有高尿酸血症，必须首先排除继发性高尿酸血症，应详细询问病史以排除各种药物导致的血尿酸增高。继发性高尿酸血症或痛风具有以下特点：①儿童、青少年、女性和老年人更多见；②高尿酸血症程度较重；③40% 的患者 24 小时尿尿酸排出增多；④肾脏受累多见，痛风肾、尿酸结石发生率较高，甚至发生急性肾衰竭；⑤痛风性关节炎症状往往较轻或不典型；⑥有明确的相关用药史。

2. 关节炎　①类风湿关节炎：青、中年女性多见，四肢近端小关节常呈对称性梭形肿胀畸形，晨僵明显。血尿酸不高，类风湿因子阳性，X 线片出现凿孔样缺损少见。②化脓性关节炎与创伤性关节炎：前者关节囊液可培养出细菌；后者有外伤史。两者血尿酸水平不高，关节囊液无尿酸盐结晶。③假性痛风：系关节软骨钙化所致，多见于老年人，膝关节最常受累。血尿酸正常，关节滑囊液检查可发现有焦磷酸钙结晶或磷灰石，X 线可见软骨呈线状钙化或关节旁钙化。

3. 肾石病　高尿酸血症或不典型痛风可以肾结石为最先表现，继发性高尿酸血症者尿路结石的发生率更高。纯尿酸结石能被 X 线透过而不显影，所以对尿路平片阴性而 B 超阳性的肾结石患者应常规检查血尿酸并分析结石的性质。

【预防和治疗】

原发性高尿酸血症与痛风的防治目的：①控制高尿酸血症，预防尿酸盐沉积；②迅速终止急性关节炎的发作；③防止尿酸结石形成和肾功能损害。

（一）一般治疗

控制饮食总热量；限制饮酒和高嘌呤食物（如心、肝、肾等）的大量摄入；每天饮水 2000ml 以上以增加尿酸的排泄；慎用抑制尿酸排泄的药物如噻嗪类利尿药等；避免诱发因素和积极治疗相关疾病等。特别在放疗或化疗时要严密监测血尿酸水平。

笔记

（二）高尿酸血症的治疗

目的是使血尿酸维持正常水平。

1. 排尿酸药　抑制近端肾小管对尿酸盐的重吸收，从而增加尿酸的排泄，降低尿酸水平，适合肾功能良好者；当内生肌酐清除率<30ml/min 时无效；已有尿酸盐结石形成，或每日尿排出尿酸盐>3.57mmol（600mg）时不宜使用；用药期间应多饮水，并服碳酸氢钠 3～6g/d；剂量应从小剂量开始逐步递增。常用药物：①苯溴马隆（benzbromarone）：25～100mg/d，该药的不良反应轻，一般不影响肝肾功能；少数有胃肠道反应，过敏性皮炎、发热少见。②丙磺舒（probenecid，羧苯磺胺）：初始剂量为 0.25g，每日 2 次；两周后可逐渐增加剂量，最大剂量不超过 2g/d。约 5% 的患者可出现皮疹、发热、胃肠道刺激等不良反应。

2. 抑制尿酸生成药物　别嘌醇（allopurinol）通过抑制黄嘌呤氧化酶，使尿酸的生成减少，适用于尿酸生成过多或不适合使用排尿酸药物者。每次 100mg，每日 2～4 次，最大剂量 600mg/d，待血尿酸降至 360μmol/L 以下，可减量至最小剂量或别嘌醇缓释片 250mg/d，与排尿酸药合用效果更好。不良反应有胃肠道刺激，皮疹、发热、肝损害、骨髓抑制等，肾功能不全者剂量减半。

3. 碱性药物　碳酸氢钠可碱化尿液，使尿酸不易在尿中积聚形成结晶，成人口服 3～6g/d，长期大量服用可致代谢性碱中毒，并且因钠负荷过高引起水肿。

（三）急性痛风性关节炎期的治疗

绝对卧床，抬高患肢，避免负重，迅速给秋水仙碱，越早用药疗效越好。

1. 秋水仙碱（colchicine）　治疗急性痛风性关节炎的特效药物，通过抑制中性粒细胞、单核细胞释放白三烯 B_4、糖蛋白化学趋化因子、白细胞介素-1 等炎症因子，同时抑制炎症细胞的变形和趋化，从而缓解炎症。口服法：初始口服剂量为 1mg，随后 0.5mg/h 或 1mg/2h，直到症状缓解，最大剂量 6～8mg/d。90% 的患者口服秋水仙碱后 48 小时内疼痛缓解。症状缓解后调整为 0.5mg，每天 2～3 次，维持数天后停药。不良反应为恶心、呕吐、厌食、腹胀和水样腹泻，发生率高达 40%～75%，如出现上述不良反应须及时调整剂量或停药，若用到最大剂量而症状无明显改善时应及时停药。该药还可以引起白细胞减少、血小板减少等骨髓抑制表现以及脱发等。静脉法：秋水仙碱 1～2mg 溶于 20ml 生理盐水中，5～10 分钟内缓慢静脉注射；如病情需要，4～5 小时后重复注射 1mg；24 小时不超过 4mg。静脉注射时避免药液外漏，否则可引起剧烈疼痛和组织坏死；此外静脉给药可产生严重的不良反应，如骨髓抑制、肾衰竭、弥散性血管内溶血、肝坏死、癫痫样发作甚至死亡，国内极少静脉给药。

2. 非甾体抗炎药　通过抑制花生四烯酸代谢中的环氧化酶活性，进而抑制前列腺素的合成而达到消炎镇痛。活动性消化性溃疡、消化道出血为禁忌证。常用药物：①吲哚美辛，初始剂量 75～100mg，随后每次 50mg，6～8 小时 1 次；②双氯芬酸，每次口服 50mg，每天 2～3 次；③布洛芬，每次 0.3～0.6g，每天 2 次；④罗非昔布，25mg/d，症状缓解应减量，5～7 天后停用。禁止同时服用两种或多种非甾体抗炎药，否则会加重不良反应。

3. 糖皮质激素　上述药物治疗无效或不能使用秋水仙碱和非甾体抗炎药时，可考虑使用糖皮质激素或 ACTH 短程治疗。如泼尼松，起始剂量为 0.5～1mg/（kg·d），3～7 天后迅速减量或停用，疗程不超过 2 周；ACTH 50U 溶于葡萄糖溶液中缓慢静滴。可同时口服秋水仙碱 1～2mg/d。该类药物的特点是起效快、缓解率高，但停药后容易出现症状“反跳”。

（四）发作间歇期和慢性期的处理

治疗目的是维持血尿酸的正常水平（见高尿酸血症的治疗），较大痛风石或经皮溃破者可手术剔除。

（五）其他

继发性高尿酸血症的治疗原则是：①积极治疗原发病；②尽量避免或减少使用可能引发和（或）加重高尿酸血症的药物和方法；③尽快控制急性痛风性关节炎的发作。

笔记

高尿酸血症和痛风常与代谢综合征伴发，应积极行降压、降脂、减重及改善胰岛素抵抗等综合治疗。

【预后】

高尿酸血症与痛风是一种终身性疾病，无肾功能损害及关节畸形者，经有效治疗可维持正常的生活和工作。急性关节炎和关节畸形会严重影响患者生活质量，若有肾功能损害预后不良。

（苗志敏）

笔记



参 考 文 献

1. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Company, 2008.
2. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2011.
3. Kahn, CR. Joslins Diabetes Mellitus. 14th ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2005.
4. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.
5. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 894-904.
6. 《中国甲状腺疾病诊治指南》编委会. 中国甲状腺疾病诊治指南. 2008.
7. 中华医学会内分泌学分会、中华医学会外科学分会内分泌学组、中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会、中华医学会核医学分会. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 779-797.
8. 中华医学会内分泌学分会、中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371.
9. The American Thyroid Association and American Association of Clinical. Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid, 2011, 21: 593.
10. 陈灏珠. 实用内科学. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
11. 许曼音. 糖尿病学. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
12. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
13. 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.
14. 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
15. AACE Lipid and Atherosclerosis Guidelines. Endocr Pract, 2012, 18(Suppl 1).

笔记

第八篇　风湿性疾病

第一章　总　　论

【概述】

风湿性疾病(rheumatic diseases)泛指影响骨、关节及其周围软组织，如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜、神经等的一组疾病。其病因可以是感染性、免疫性、代谢性、内分泌性、退行性、地理环境性、遗传性、肿瘤性等。随着社会发展、卫生水平的提高和生活方式的改变，链球菌感染相关的风湿热已明显减少，而骨关节炎(osteoarthritis，OA)、痛风性关节炎的发病率呈上升趋势。风湿性疾病的发病率高，有一定的致残率，危害人类健康的同时给社会和家庭带来了沉重的经济负担。

【风湿性疾病的范畴和分类】

风湿性疾病的病因和发病机制复杂多样，部分疾病的确切病因尚未明确，至今尚无完善的分类。目前临床较为常用的分类方法仍在沿用1983年美国风湿病协会(American Rheumatology Association，ARA)所制定的分类方法，根据其发病机制、病理和临床特点，将风湿性疾病分为10大类。表8-1-1列举了上述分类方法和常见疾病。

表8-1-1　风湿性疾病的范畴和分类

1. 弥漫性结缔组织病	类风湿关节炎、红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、重叠综合征、血管炎病等
2. 脊柱关节病	强直性脊柱炎、反应性关节炎、炎性肠病性关节炎、银屑病关节炎、未分化脊柱关节病等
3. 退行性变	骨关节炎(原发性，继发性)
4. 与代谢和内分泌相关的风湿病	痛风、假性痛风、马方综合征、免疫缺陷病等
5. 和感染相关的风湿病	反应性关节炎、风湿热等
6. 肿瘤相关的风湿病	A. 原发性(滑膜瘤、滑膜肉瘤等)；B. 继发性(多发性骨髓瘤、转移瘤等)
7. 神经血管疾病	神经性关节病、压迫性神经病变(周围神经受压、神经根受压等)、雷诺病等
8. 骨与软骨病变	骨质疏松、骨软化、肥大性骨关节病、弥漫性原发性骨肥厚、骨炎等
9. 非关节性风湿病	关节周围病变、椎间盘病变、特发性腰痛、其他痛综合征(如精神性风湿病)等
10. 其他有关节症状的疾病	周期性风湿病、间歇性关节积液、药物相关的风湿综合征、慢性活动性肝炎等

风湿学科在中国还是一门较新兴的学科，随着疾病研究的深入，其分类和诊断标准仍在逐步更新和完善。2012年对1994年Chapel Hill血管炎的分类方法进行了改进。一方面是在大血

笔记

管炎、中血管炎、小血管炎分类以外，增加了变异性血管炎、单器官性血管炎、与系统性疾病相关的血管炎及与可能的病因相关的血管炎等四大类。另一方面则将某些以人名命名的疾病更名为基于疾病特点或病因的命名，如韦格纳肉芽肿更名为肉芽肿性多血管炎（granulomatosis with polyangiitis，GPA），Churg-Strauss 综合征更名为嗜酸性肉芽肿性多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）。

【病理】

风湿病的病理改变有炎症性反应及非炎症性病变，不同的疾病其病变主要出现在不同靶组织，如表 8-1-2 所示，由此而构成其特异的临床症状。炎症性反应除痛风性关节炎是因尿酸盐结晶所导致外，其余的大部分因免疫反应引起，后者表现为局部组织出现大量淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润和聚集。血管病变是风湿病的另一常见的共同病理改变，亦以血管壁的炎症为主，造成血管壁的增厚、管腔狭窄，使局部组织器官缺血，弥漫性结缔组织病的广泛损害和临床表现与此有关。

表 8-1-2 风湿性疾病的病理特点

病名	靶器官病变	
	炎症性	非炎症性
骨关节炎		关节软骨变性
系统性硬化症		皮下纤维组织增生
类风湿关节炎	滑膜炎	
强直性脊柱炎	附着点炎	
干燥综合征	唾液腺炎、泪腺炎	
多发性肌炎/皮肌炎	肌炎	
系统性红斑狼疮	小血管炎	
血管炎病	不同大小的动、静脉炎	
痛风	关节腔炎症	

【病史采集和体格检查】

风湿性疾病涉及多学科、多系统和多脏器，其正确的诊断有赖于详尽的病史采集、仔细的体格检查以及相应的辅助检查。

发病年龄、性别、家族史对诊断具有参考价值，如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）多见于育龄女性；强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）多见于青年男性，部分有家族史；OA 多见于中老年患者。症状的询问上，除了骨、关节和肌肉疼痛这些最常见的症状外，肌肉骨骼系统以外的症状也一定要询问，如脱发、光过敏、雷诺现象、口腔外阴溃疡、口眼干燥、腮腺肿大以及消化、呼吸、泌尿、神经、血液等系统的相关症状。病程的经过往往体现病理过程，对于有关节疼痛的患者，应详细询问其起病形式、受累部位、数目、疼痛的性质与程度、功能状况及其演变。如类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）多表现慢性的、外周对称性多关节肿痛，后期可出现关节畸形。

体格检查除一般内科系统体格检查外，还应进行皮肤、肌肉、关节脊柱的检查。皮损的分布特征对疾病有一定提示，如蝶形红斑提示 SLE，眶周紫红色斑、双手关节伸面皮疹提示皮肌炎（dermatomyositis，DM）。肌肉检查的要点在于有无肌肉萎缩、肌肉压痛及肌力的检查。关节检查的要点在于受累关节有无红、肿胀、压痛以及关节、脊柱活动度的检查。

现将常见关节炎的关节特点和常见弥漫性结缔组织病的特异性临床表现分别列于表 8-1-3 和表 8-1-4。

笔记

表 8-1-3　常见关节炎的特点

关节	RA	AS	OA	痛风	SLE
周围关节炎	有	有	有	有	有
起病	缓	缓	缓	急骤	不定
首发	PIP、MCP、腕	膝、髋、踝	膝、腰、DIP	第一跖趾关节	手关节或其他部位
痛性质	持续，休息后加重	休息后加重	活动后加重	痛剧烈，夜间重	不定
肿性质	软组织为主	软组织为主	骨性肥大	红、肿、热	少见
畸形	常见	部分	小部分	少见	偶见
演变	对称性多关节炎	不对称下肢大关节炎，少关节炎[△]	负重关节症状明显	反复发作	
脊柱炎和(或)骶髂关节病变	偶有	必有，功能受限	腰椎增生，唇样变	无	无

注:PIP:近端指间关节;MCP:掌指关节;DIP:远端指间关节

[△]少关节炎指累及4个或4个以下的关节，多关节炎指累及4个以上的关节

表 8-1-4　常见弥漫性结缔组织病的特异性临床表现

病名	特异性表现
SLE	颊部蝶形红斑，蛋白尿，溶血性贫血，血小板减少，多浆膜炎
pSS	口、眼干，腮腺肿大，猖獗龋齿，肾小管性酸中毒，高球蛋白血症
DM	上眼睑红肿，Gottron 征，颈部呈 V 形充血，肌无力
SSc	雷诺现象，指端缺血性溃疡，硬指，皮肤肿硬失去弹性
GPA	鞍鼻，肺迁移性浸润影或空洞
TA	无脉，颈部、腹部血管杂音
BD	口腔溃疡，外阴溃疡，针刺反应

pSS:原发性干燥综合征;SSc:系统性硬化症;TA:大动脉炎;BD:贝赫切特病

【实验室检查】

(一) 常规检查

三大常规检查以及肝、肾功能的检查是必不可少的，如白细胞数量的变化、溶血性贫血、血小板减低、蛋白尿都可能与风湿病相关。血沉、C 反应蛋白、球蛋白定量、补体的检查对于诊断及病情活动性的判断很有帮助。如 RA、血管炎活动伴随炎性指标如血沉、C 反应蛋白的升高;SLE 活动时常伴随补体 C3、C4 的下降。

(二) 特异性检查

1. 自身抗体　患者血清中自身抗体的出现是风湿性疾病的一大特点，即产生了针对自身组织、器官、细胞及细胞成分的抗体。自身抗体的检测对风湿性疾病的诊断和鉴别诊断有极大的帮助。但任何抗体检测的敏感性、特异性有一定范围，且存在一定的假阳性、假阴性率，因此诊断不能单纯根据抗体，而应该以临床表现为基础。现在应用于风湿病学临床的主要自身抗体有以下 5 大类。

(1) 抗核抗体(anti-nuclear antibodies，ANAs):其靶抗原是核酸、组蛋白、非组蛋白、磷脂及各种蛋白酶等多种物质，除细胞核外，也在细胞质及细胞器中存在。因此现在对于 ANA 靶抗原

笔记

的理解，已由传统的细胞核扩大到整个细胞。根据抗原分子的理化特性和分布部位，将 ANAs 分成抗 DNA、抗组蛋白、抗非组蛋白、抗核仁抗体及抗其他细胞成分抗体五大类。其中抗非组蛋白抗体中包含一组可被盐水提取的可溶性抗原（extractable nuclear antigens，ENA）抗体，即抗 ENA 抗体，对于风湿性疾病的诊断尤为重要，但与疾病的严重程度及活动度无关。ANA 阳性应警惕结缔组织病（connective tissues disease，CTD）的可能，但正常老年人或其他疾病如肿瘤，血清中可能存在低滴度的 ANA。不同成分的 ANA 有其不同的临床意义，具有不同的诊断特异性，在后面各章将述及，可以参阅。

（2）类风湿因子（rheumatoid factor，RF）：其靶抗原为变性 IgG 分子的 Fc 片段。变性的 IgG 可在炎症等病理条件下产生，也可以为 IgG 抗体参与免疫应答与相应抗原结合发生变性时产生。因此 RF 阳性不仅可见于 RA、pSS、SLE、SSc 等多种 CTD，亦见于感染性疾病、肿瘤等其他疾病以及约 5% 的正常人群。RF 在 RA 的阳性率为 80% 左右，但特异性较差；在诊断明确的 RA 中，RF 滴度可判断其活动性和预后。

（3）抗中性粒细胞胞质抗体（antineutrophil cytoplasmic antibodies，ANCA）：其靶抗原为中性粒细胞胞质的多种成分，其中以丝氨酸蛋白酶-3（PR3）和髓过氧化物酶（MPO）与血管炎密切相关。该抗体对血管炎的诊断及活动性判定有帮助（详见本篇第七章）。

（4）抗磷脂抗体（antiphospholipid antibodies，APL）：其靶抗原为各种带负电荷的磷脂。目前临床常检测抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗β_2-GP1 抗体。这些抗体常见于抗磷脂综合征、SLE 等 CTD 及非 CTD，主要引起凝血系统改变，临床上表现为血栓形成、血小板减少和习惯性流产等。

（5）抗角蛋白抗体谱：其靶抗原为细胞基质中的聚角蛋白微丝蛋白，该组抗体对 RA 特异性较高，且有助于 RA 的早期诊断。临床常检测抗核周因子（APF）、抗角蛋白（AKA）及环瓜氨酸多肽（CCP）。其中 CCP 为根据聚角蛋白微丝蛋白的 cDNA 序列而人工合成的环化肽，抗 CCP 抗体在 RA 的诊断中较 AKA 有更好的敏感性和特异性。

不同的弥漫性 CTD 的自身抗体见表 8-1-5。

表 8-1-5 不同的弥漫性 CTD 的自身抗体

病名	ANA 谱	抗磷脂抗体	ANCA	抗角蛋白抗体谱
SLE	抗 dsDNA 抗组蛋白抗体 抗 SSA 抗体	阳性	少见	
pSS	抗 SSA 抗体 抗 SSB 抗体	阳性	少见	
混合性结缔组织病（MCTD）	抗 RNP 抗体			
DM/多发肌炎（PM）	抗合成酶（Jo-1）抗体			
SSc	ACA（抗着丝点抗体） 抗 Scl-70 抗体 抗核仁抗体			
RA				APF AKA 抗 CCP 抗体
系统性血管炎			阳性	
GPA			c-ANCA（PR3）	
显微镜下多血管炎（MPA）			p-ANCA（MPO）	
EGPA			p-ANCA（MPO）	

笔记

2. 人类白细胞抗原(HLA)检测　HLA-B27与有中轴关节受累的脊柱关节病密切关联。HLA-B27在AS中阳性率为90%，亦可见于反应性关节炎、银屑病关节炎等脊柱关节病，在正常人群中也有10%的阳性率。此外HLA-B5与BD，HLA-DR2、DR3与SLE，HLA-DR3、B8与pSS，HLA-DR4与RA有一定关联。

3. 关节液的检查　可通过关节腔穿刺获取关节液，关节液的白细胞计数有助于鉴别炎性、非炎症性和化脓性关节炎。非炎性关节炎白细胞计数往往在2000/mm³以下；当白细胞超过3000/mm³以上，中性粒细胞达50%以上，提示炎性关节炎；化脓性关节液不仅外观呈脓性且白细胞数更高。此外在关节液中找到尿酸盐结晶或细菌涂片/培养阳性分别有助于痛风性关节炎和感染性关节炎的诊断。

4. 病理　活组织检查所见病理改变对诊断有决定性意义，并有指导治疗的作用。如肾脏活检对于狼疮肾炎的病理分型，滑膜活检对于关节炎病因的判断，唇腺活检对SS的诊断及肌肉活检对于多发性肌炎/皮肌炎的诊断均有重要意义。

【影像学检查】

影像学在风湿病学中是重要的辅助检测手段，一方面有助于各种关节、脊柱受累疾病的诊断、鉴别诊断、疾病分期、药物疗效的判断等；另一方面可用于评估肌肉、骨骼系统以外脏器的受累。X线是骨和关节检查的最常用影像学技术，有助于诊断、鉴别诊断和随访。可发现软组织肿胀及钙化、骨质疏松、关节间隙狭窄、关节侵蚀脱位、软骨下囊性变等改变。关节CT用于检测有多层组织重叠的病变部位，如骶髂关节、股骨头、胸锁关节、椎间盘等，比X线敏感性更高。MRI对骨、软骨及其周围组织包括肌肉、韧带、肌腱、滑膜有其特殊的成像，因此对软组织和关节软骨损伤、骨髓炎、缺血性骨坏死及早期微小骨破坏等是灵敏可靠的检测手段。此外，近十余年来超声在关节的检查中日益发挥重要的作用，不仅可以早期发现关节滑膜、软骨的损伤，还能监测病情的变化。

影像学对于其他受累脏器的评估也非常重要，如胸部高分辨CT、肺功能用于肺间质病变的诊断；头颅CT、MRI用于SLE的中枢神经受累的评估；血管超声、CT血管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)及血管造影检查有助于血管炎的评价等。

【治疗】

风湿病种类繁多，多为慢性疾病，明确诊断后应尽早开始治疗，治疗的目的是改善预后，保持关节、脏器的功能，缓解相关症状，提高生活质量。治疗措施包括一般治疗(教育、生活方式、物理治疗、锻炼、对症等)，药物治疗，手术治疗(矫形、滑膜切除、关节置换等)。抗风湿病药物主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素、改变病情抗风湿药(DMARDs)及生物制剂，现将抗风湿病药物种类和应用原则加以叙述，具体将在各病中再予以分述。

(一) 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

该类药物共同的作用机制是通过抑制环氧化酶(COX)，从而抑制花生四烯酸转化为前列腺素，起到抗炎、解热、镇痛的效果。该药应用广泛，起效快，镇痛效果好，但不能控制原发病的病情进展。该类药物对消化道、肾脏以及心血管系统有一定副作用，临床应用时需要随访，如在有消化道及肾脏基础疾病、老年人群中应用时则更要谨慎。选择性COX-2抑制剂塞来昔布等药物可减少胃肠道副作用，疗效与传统NSAIDs相似，目前已得到临床的广泛应用。

(二) 糖皮质激素(glucocorticoid, GC)

该类药物具有强大的抗炎作用和免疫抑制作用因而被用于治疗风湿性疾病，是治疗多种CTD的一线药物。GC的制剂众多，根据半衰期分类：短效的包括可的松、氢化可的松；中效的包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙等，长效的包括地塞米松、倍他米松等。其中氢化可的松、泼尼松龙和甲泼尼龙为11-位羟基化合物，可不经过肝脏转化直接发挥生理效应，因此肝功能不全患者优先选择此类GC。长期大量服用GC不良反应非常多，包括感染、高血压、高糖血

笔记

症、骨质疏松、撤药反跳、股骨头无菌性坏死、肥胖、精神兴奋、消化性溃疡等。故临床应用时要权衡其疗效和副作用,严格掌握适应证和药物剂量,并监测其不良反应。

(三) 改善病情的抗风湿药(disease modifying antirheumatic drugs,DMARDs)

该组药物的共同特点是具有改善病情和延缓病情进展的作用,可以防止和延缓特别是RA的关节骨结构破坏。其特点是起效慢,通常在治疗2~4个月后才显效果,病情缓解后宜长期维持。这组药物作用机制各不相同,详见表8-1-6。

表8-1-6 DMARDs的主要作用机制

药名	作用机制
柳氮磺吡啶	不十分清楚,本药在肠道分解为5-氨基水杨酸和磺胺吡啶。前者抑制前列腺素并清除吞噬细胞释放的致炎性氧离子。关节炎患者服本药12周后,周围血活化淋巴细胞减少
金制剂	抑制单核-巨噬细胞分泌IL-1
抗疟药	通过改变细胞溶酶体的pH,减弱巨噬细胞的抗原递呈功能和IL-1的分泌,也减少淋巴细胞活化
青霉胺	通过巯基改变T、NK、单核细胞膜受体性能,改变细胞反应性
硫唑嘌呤	干扰腺嘌呤、鸟嘌呤核苷酸的合成,使活化淋巴细胞合成和生长受阻
甲氨蝶呤	通过抑制二氢叶酸还原酶抑制嘌呤、嘧啶核苷酸的合成,使活化淋巴细胞合成和生长受阻
来氟米特	其活性代谢物通过抑制二氢乳清酸脱氢酶抑制嘧啶核苷酸的合成,使活化淋巴细胞合成生长受阻
环磷酰胺	交联DNA和蛋白使细胞生长受阻
吗替麦考酚酯	其活性代谢物通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制鸟嘌呤核苷酸,使活化淋巴细胞合成生长受阻
环孢素	通过抑制IL-2的合成和释放,抑制、改变T细胞的生长和反应
雷公藤总苷	抑制淋巴细胞,抑制免疫球蛋白,抑制前列腺素

(四) 生物制剂

通过基因工程制造的单克隆抗体,称之为生物制剂,是近十多年来风湿免疫领域最大的进展之一,目前应用于RA、脊柱关节病、SLE等的治疗。这类药物是利用抗体的靶向性,通过特异地阻断疾病发病中的某个重要环节而发挥作用。到目前为止,已有十余种生物制剂上市或正处在临床试验阶段。

以肿瘤坏死因子(TNF-α)为靶点的生物制剂率先在RA、脊柱关节病的治疗中获得成功。这类生物制剂可迅速改善病情,阻止关节破坏,改善关节功能障碍。抗CD20单克隆抗体(Rituximab,利妥昔单抗)最早应用于非霍奇金淋巴瘤的治疗,近来已被批准应用于难治性RA的备选治疗,并尝试应用于难治性SLE、溶血性贫血、免疫相关血小板减少性紫癜及难治性血管炎等的治疗。此外已上市的生物制剂还有IL-1、IL-6受体拮抗剂、共刺激分子受体CTLA-4Ig(abatacept,阿巴西普)用于治疗RA;抗B细胞刺激因子单抗(belimumab,贝利单抗)用于治疗轻、中度SLE。抗CD22单抗、IL-6受体抑制剂正在临床试验研究阶段,已展示一定的应用前景。

笔记

生物制剂发展迅速,已成为抗风湿性疾病药物的重要组成部分。其主要的不良反应是感

染、过敏反应，部分药物存在增高肿瘤发生率的风险。此外，其价格昂贵，远期疗效和不良反应还有待评估。临床使用时应严格把握适应证，注意筛查感染，尤其是乙肝和结核，以免出现严重不良反应。

（五）辅助性治疗

静脉输注免疫球蛋白、血浆置换、血浆免疫吸附等有一定疗效，作为上述治疗的辅助治疗，可用于有一定指征的风湿病患者。

（张奉春）

笔记



第二章 风 湿 热

【概述】

风湿热(rheumatic fever,RF)是一种咽喉部A组乙型溶血性链球菌(group A streptococcus,GAS)感染后反复发作的全身结缔组织炎症,主要累及关节、心脏、皮肤和皮下组织,偶可累及中枢神经系统、血管、浆膜及肺、肾等内脏。临床表现以关节炎和心脏炎为主,可伴有发热、皮疹、皮下结节、舞蹈病等。本病呈自限性,急性发作时通常以关节炎较为明显,反复发作后常遗留轻重不等的心脏损害,形成风湿性心脏病(rheumatic heart disease)。

本病多发于冬春阴雨季节,寒冷和潮湿是重要的诱因。发病可见于任何年龄,最常见为5~15岁的儿童和青少年,3岁以内的婴幼儿极少见。男女患病几率大致相等。流行病学研究显示,随着流行病学变化,RF的临床表现也发生变异,轻症、不典型和隐匿型病例发病增多。

【临床表现】

(一)症状与体征

1. 前驱症状 在典型症状出现前1~6周,常有咽喉炎或扁桃体炎等上呼吸道GAS感染表现,如发热、咽痛、颌下淋巴结肿大、咳嗽等。50%~70%有不规则发热,轻、中度发热较常见,亦可有高热。脉率加快,大量出汗,往往与体温不成比例。半数患者因前驱症状轻微或短暂而无此主诉。

2. 典型表现 以下表现可单独或合并出现,并可产生许多临床亚型。皮肤和皮下组织表现不常见,通常只发生在已有关节炎、舞蹈病或心脏炎的患者中。

(1)关节炎:最常见。呈游走性、多发性关节炎。以膝、踝、肘、腕、肩等大关节受累为主,局部可有红、肿、灼热、疼痛和压痛。关节疼痛很少持续一个月以上,通常在2周内消退。发作后无变形遗留,但常反复发作,可继气候变冷或阴雨而出现或加重,水杨酸制剂对缓解关节症状疗效颇佳。轻症及不典型病例可呈单关节或寡关节、少关节受累,或累及一些不常见的关节如髋关节、指关节、下颌关节、胸锁关节、胸肋关节,后者常被误认为心脏炎症状。

(2)心脏炎:患者常有运动后心悸、气短、心前区不适。二尖瓣炎时可有心尖区高调、收缩期吹风样杂音或短促低调舒张中期杂音(Carey coombs杂音)。主动脉瓣炎时在心底部可听到舒张中期柔和吹风样杂音。窦性心动过速(入睡后心率仍>100次/分)常是心脏炎的早期表现,心率与体温升高不成比例。心包炎多为轻度,超声心动图可测出心包积液。心脏炎严重时可出现充血性心力衰竭;轻症患者可仅有无任何其他病理或生理原因可解释的进行性心悸、气促加重(心功能减退的表现)。心脏炎可以单独出现,也可与其他症状同时出现。

(3)环形红斑:发生率为6%~25%。皮疹为淡红色环状红斑,中央苍白,时隐时现,骤起,数小时或1~2天消退,分布在四肢近端和躯干。常在GAS感染之后较晚才出现。

(4)皮下结节:为稍硬、无痛性小结节,位于关节伸侧的皮下组织,尤其是肘、膝、腕、枕或胸腰椎棘突处,与皮肤无粘连,表面皮肤无红肿炎症改变,常与心脏炎同时出现,是风湿活动的表现之一。发生率为2%~16%。

(5)舞蹈病:常发生于4~7岁儿童。为一种无目的、不自主的躯干或肢体动作,面部可表现为挤眉眨眼、摇头转颈、努嘴伸舌。肢体表现为伸直和屈曲、内收和外展、旋前和旋后等无节律的交替动作,激动兴奋时加重,睡眠时消失,情绪常不稳定,需与其他神经系统的舞蹈症相鉴别。国内外报告发生率3%-30%左右。

笔记

（6）其他：多汗、鼻出血、瘀斑、腹痛也不少见，后者有时被误诊为阑尾炎或急腹症，此可能为肠系膜血管炎所致。有肾损害时，尿中可出现红细胞及蛋白。肺炎、胸膜炎、脑炎近年已少见。

（二）实验室检查

1. 链球菌感染指标　咽拭子培养阳性率在20%～25%左右；抗链球菌溶血素“O”（ASO）滴度超过1∶400为阳性，在感染后2周左右出现，阳性率在75%左右，抗DNA酶-B阳性率在80%以上，两者联合阳性率可提高到90%。以上检查只能证实患者在近期内有GAS感染，不能提示体内是否存在GAS感染诱发自身免疫反应。

2. 急性炎症反应指标与免疫学检查　急性期80%的患者红细胞沉降率（ESR）增快和C反应蛋白（CRP）升高。迁延型RF较低，非特异性免疫指标如免疫球蛋白（IgM、IgG）、循环免疫复合物（CIC）和补体C3增高约占50%～60%。抗心肌抗体（AHRA）用间接免疫荧光法和ELISA法测定阳性率分别为48.3%和70%，抗A组链球菌菌壁多糖抗体（ASP）阳性率为70%～80%，外周血淋巴细胞促凝血活性试验（PCA）阳性率在80%以上，后两者有较高的敏感性和特异性。

（三）心电图及影像学检查

对风湿性心脏炎有较大意义。心电图检查有助于发现窦性心动过速、P-R间期延长和各种心律失常。超声心动图可发现早期、轻症心脏炎以及亚临床型心脏炎，对轻度心包积液较敏感。心肌核素检查（ECT）可测出轻症及亚临床型心肌炎。

【诊断要点】

（一）Jones（1992年）AHA修订标准（表8-2-1）

该标准在上世纪90年代沿用多年，仅作为诊断上的指南。

表8-2-1　Jones（1992年）修订标准

主要表现	次要表现	有前驱的链球菌感染证据
心脏炎	关节痛	咽喉拭子培养或快速链球菌抗原试验阳性
多关节炎	发热	链球菌抗体效价升高
舞蹈病	急性反应物（ESR，CRP）增高	
环形红斑	心电图P-R间期延长	
皮下结节		

如有前驱的链球菌感染证据，并有2项主要表现或1项主要表现加2项次要表现者高度提示可能为急性风湿热。

由于此标准主要是针对急性RF，故又对下列情况作了特殊说明，即：①舞蹈病者；②隐匿发病或缓慢出现的心脏炎；③有RF病史或现患RHD，当再感染GAS时，有RF复发高度危险者，不必严格执行该标准。

（二）2002～2003年WHO修订标准（表8-2-2）

表8-2-2　2002～2003年WHO对风湿热和风湿性心脏病诊断标准

诊断分类	标　准
初发风湿热[a]	2项主要表现或1项主要及2项次要表现加上前驱的A组链球菌感染证据
复发性风湿热不患有风湿性心脏病[b]	2项主要表现或1项主要及2项次要表现加上前驱的A组链球菌感染证据

笔记

续表

诊断分类	标　准
复发性风湿热患有风湿性心脏病	2 项次要表现加上前驱的 A 组链球菌感染证据[c]
风湿性舞蹈病 隐匿发病的风湿性心脏炎[b]	其他主要表现或 A 组链球菌感染证据可不需要
慢性风湿性心瓣膜病(患者第一时间表现为单纯二尖瓣狭窄或复合性二尖瓣病和/或主动脉瓣病)[d]	不需要其他任何标准即可诊断风湿性心脏病
主要表现	心脏炎、多关节炎、舞蹈病、环形红斑、皮下结节
次要表现	临床上:发热,多关节痛 实验室:急性期反应物升高(ESR 或白细胞数) 心电图:P-R 间期延长
近 45 天内有支持前驱的链球菌感染证据	抗链球菌溶血素 O 或其他链球菌抗体升高,咽拭子培养阳性或 A 组链球菌抗原快速试验阳性或新近患猩红热

a. 患者可能有多关节炎(或仅有多关节痛或单关节炎)以及有数项(3 个或 3 个以上)次要表现,联合有近期 A 组链球菌感染证据。其中有些病例后来发展为风湿热,一旦其他诊断被排除,应慎重地把这些病例视作"可能风湿热",建议进行继发预防。这些患者需予以密切追踪并定期检查其心脏情况。对高发地区和易患年龄的患者尤为适用

b. 感染性心内膜炎必须被排除

c. 有些复发性病例可能不满足这些标准

d. 先天性心脏病应予排除

与 1992 年修订的 Jones 标准相比,2002 ~ 2003 年 WHO 修订标准有如下改变:①对伴有风湿性心脏病的复发性 RF 的诊断明显放宽,只需具有 2 项次要表现及前驱链球菌感染证据即可确立诊断;②对隐匿发病的风湿性心脏炎和舞蹈病的诊断也放宽,不需要有其他主要表现,即使前驱链球菌感染证据缺如也可作出诊断;③对多关节炎,多关节痛或单关节炎可能发展为风湿热给予重视,以避免误诊及漏诊。

【治疗方案及原则】

治疗原则包括如下四方面:去除病因,消灭链球菌感染灶;抗风湿治疗,迅速控制临床症状;治疗并发症和合并症,改善预后;实施个别化处理原则。

基本治疗措施如下。

(一) 一般治疗注意保暖防潮

有心脏受累者应卧床休息,心动过速控制后或心电图异常明显改善后,继续卧床 2 ~ 3 周(总卧床时间不少于 4 周),然后逐步恢复活动。急性关节炎患者,早期亦应卧床,至 ESR、体温正常后开始活动。舞蹈病患者应安置在较安静的环境,避免受刺激。

(二) 抗生素的应用

目的是消除咽部链球菌感染,避免 RF 反复发作。迄今为止,青霉素仍被公认为是杀灭链球菌最有效药物。如青霉素过敏,可改用头孢菌素类或红霉素族抗生素。亦有主张用阿奇霉素。

(三) 抗风湿治疗

单纯关节受累,首选非甾体抗炎药,常用阿司匹林,开始剂量成人 3 ~ 4g/d,小儿 80 ~ 100mg/(kg·d),分 3 ~ 4 次口服。亦可用其他非甾体抗炎药,如萘普生、吲哚美辛等。发生心脏炎者,一般采用糖皮质激素(激素)治疗,常用泼尼松,开始剂量成人 30 ~ 40mg/d,小儿 1.0 ~ 1.5mg/(kg·d),分 3 ~ 4 次口服,病情缓解后减量至 10 ~ 15mg/d 维持治疗。为防止停用激素后出现反跳现象,可于停用激素前 2 周或更早一些时间加用阿司匹林,待激素停用 2 ~ 3 周后才停用阿司匹林。对病情严重,如有心包炎、心脏炎并急性心力衰竭者可静脉注射地塞米松 5 ~ 10mg/d 或滴注氢化可的松 200mg/d,至病情改善后,改口服激素治疗。抗风湿治疗的疗程,单纯

笔记

关节炎为6~8周，心脏炎最少12周，如病情迁延，应根据临床表现及实验室检查，延长疗程至病情完全恢复。

舞蹈病患者，首选丙戊酸，该药无效或严重舞蹈病如瘫痪的患者，应用卡马西平治疗。其他多巴胺受体拮抗药物如氟哌啶醇也可能有用。

（四）并发症和合并症治疗

在RF治疗过程中或RHD反复风湿活动等过程中，患者易患肺部感染，重症可致心功能不全，有时并发心内膜炎、高脂血症、高血糖、高尿酸血症，高龄RHD患者还会合并冠心病以至急性心肌梗死。

【预防】

（一）一般性预防

1. 注意环境卫生，居室宜通风通气良好以避免链球菌的传播。
2. 加强体育锻炼，提高抗病能力。
3. 对流行期的咽部感染应积极控制。

（二）风湿热发作的预防

1. 初发预防（一级预防） 是指儿童、青年、成人，一般包括4岁以上的儿童、青少年和中年人，有发热、咽喉痛拟诊上呼吸道链球菌感染者，为避免其诱发RF，给予青霉素或其他有效抗生素治疗。青霉素过敏者，可选用第一代头孢菌素如头孢氨苄（cefalexin），亦可用红霉素，但有链球菌对红霉素族耐药情况。还可用阿奇霉素（azithromycin）5天疗程，也可使用头孢呋辛酯（cefuroxime），疗程亦为5天。

2. 再发预防（二级预防） 是指对有RF史或已患RHD者持续应用特效抗生素，避免GAS侵入而诱发RF再发。复发多于前次发病后5年内发生。故再发预防不论有无瓣膜病遗留，应在初次RF发病后开始施行，目的是避免RF再发，防止心脏损害加重。

目前仍公认青霉素为再发预防的首选药物，对青霉素过敏者，可考虑用磺胺类如磺胺嘧啶或磺胺二甲基异嘧啶（sulfisomidine）预防，如青霉素和磺胺类药物均过敏，可选用红霉素。

【预后】

约70%的急性RF患者可在2~3个月内恢复。急性期心脏受累，如不及时合理治疗，可发生心脏瓣膜病。

（古洁若）

笔记



第三章　类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。确切发病机制不明。基本病理改变为滑膜炎、血管翳形成,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终可能导致关节畸形和功能丧失。早期诊断、早期治疗至关重要。本病呈全球性分布,是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一。我国 RA 的患病率 0.32% ~0.36%左右。

【病因和发病机制】

MHC-Ⅱ抗原、各种炎症介质、细胞因子、趋化因子在 RA 发病过程中的作用都有许多研究,但其病因和发病机制仍不完全清楚。

(一) 环境因素

未证实有导致本病的直接感染因子,但目前认为一些感染如细菌、支原体和病毒等可能通过感染激活 T、B 等淋巴细胞,分泌致炎因子,产生自身抗体,影响 RA 的发病和病情进展,感染因子某些成分也可通过分子模拟导致自身免疫性反应。

(二) 遗传易感性

流行病学调查显示,RA 的发病与遗传因素密切相关,家系调查 RA 现症者的一级亲属患 RA 的概率为 11%。对孪生子的调查结果示:单卵双生子同时患 RA 的概率为 12% ~30%,而双卵孪生子同患 RA 的概率只有 4%。许多地区和国家进行研究发现 HLA-DR4 单倍型与 RA 的发病相关。

(三) 免疫紊乱

免疫紊乱是 RA 主要的发病机制,活化的 $CD4^+$ T 细胞和 MHC-Ⅱ型阳性的抗原递呈细胞(antigen presenting cell,APC)浸润关节滑膜。滑膜关节组织的某些特殊成分或体内产生的内源性物质也可能作为自身抗原被 APC 呈递给活化的 $CD4^+$ T 细胞,启动特异性免疫应答,导致相应的关节炎症状。在病程中 T 细胞库的不同 T 细胞克隆因受到体内外不同抗原的刺激而活化增殖,滑膜的巨噬细胞也因抗原而活化,使细胞因子如 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 等增多,促使滑膜处于慢性炎症状态。TNF-α 进一步破坏关节软骨和骨,结果造成关节畸形。IL-1 是引起 RA 全身性症状如低热、乏力、急性期蛋白合成增多的主要细胞因子,是造成 C 反应蛋白和血沉升高的主要因素。

另外,B 细胞激活分化为浆细胞,分泌大量免疫球蛋白。其中有多种自身抗体如类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、抗环瓜氨酸肽(anti-cyclic citrullinated peptide,CCP)抗体等,免疫球蛋白和这些抗体形成的免疫复合物,经补体激活后可以诱发炎症。RA 患者中过量的 Fas 分子或 Fas 分子和 Fas 配体比值的失调都会影响滑膜组织细胞的正常凋亡,使 RA 滑膜炎免疫反应得以持续。

可见,RA 是遗传易感因素、环境因素及免疫系统失调等各种因素综合作用的结果。

【病理】

RA 的基本病理改变是滑膜炎和血管炎,滑膜炎是关节表现的基础,血管炎是关节外表现的基础,其中血管炎是 RA 预后不良的因素之一。急性期滑膜表现为渗出性和细胞浸润性。滑膜下层小血管扩张,内皮细胞肿大、细胞间隙增大,间质有水肿和中性粒细胞浸润。病变进入慢性期,滑膜变得肥厚,形成许多绒毛样突起,突向关节腔内或侵入到软骨和软骨下的骨质。绒毛又名血管翳,有很强的破坏性,是造成关节破坏、畸形、功能障碍的病理基础。这种绒毛在显微镜

笔记

下呈现为滑膜细胞层由原来的1～3层增生到5～10层或更多,其中大部分为具有巨噬细胞样功能的A型细胞及成纤维细胞样的B型细胞。滑膜下层有大量淋巴细胞,呈弥漫状分布或聚集成结节状,如同淋巴滤泡。其中大部分为$CD4^+$ T细胞,其次为B细胞和浆细胞。另外尚出现新生血管和大量被激活的成纤维样细胞以及随后形成的纤维组织。

血管炎发生在RA关节外的任何组织。它累及中、小动脉和(或)静脉,管壁有淋巴细胞浸润、纤维素沉着,内膜有增生,导致血管腔的狭窄或堵塞。类风湿结节是血管炎的一种表现,结节中心为纤维素样坏死组织,周围有上皮样细胞浸润,排列成环状,外被以肉芽组织。肉芽组织间有大量的淋巴细胞和浆细胞。

【临床表现】

流行病学资料显示,RA发生于任何年龄,80%发病于35～50岁,女性患者约3倍于男性。RA的临床个体差异大,从短暂、轻微的少关节炎到急剧、进行性多关节炎及全身性血管炎表现均可出现,常伴有晨僵。RA多以缓慢隐匿的方式起病,在出现明显关节症状前可有数周的低热,少数患者可有高热、乏力、全身不适、体重下降等症状,以后逐渐出现典型关节症状。少数则急剧起病,在数天内出现多个关节症状。

(一)关节

可分滑膜炎症状和关节结构破坏的表现,前者经治疗后有一定可逆性,但后者一经出现很难逆转。RA病情和病程有个体差异,从短暂、轻微的少关节炎到急剧进行性多关节炎,常伴有晨僵。

1. 晨僵 早晨起床后关节及其周围僵硬感,称"晨僵"(morning stiffness)。持续时间超过1小时者意义较大。晨僵出现在95%以上的RA患者。它常被作为观察本病活动的指标之一,只是主观性很强。其他病因的关节炎也可出现晨僵,但不如本病明显和持久。

2. 关节痛与压痛 关节痛往往是最早的症状,最常出现的部位为腕、掌指、近端指间关节,其次是足趾、膝、踝、肘、肩等关节。多呈对称性、持续性,但时轻时重,疼痛的关节往往伴有压痛,受累关节的皮肤可出现褐色色素沉着。

3. 关节肿 多因关节腔内积液或关节周围软组织炎症引起,病程较长者可因滑膜慢性炎症后的肥厚而引起肿胀。凡受累的关节均可肿胀,常见的部位与关节痛部位相同,亦多呈对称性。

4. 关节畸形 见于较晚期患者,关节周围肌肉的萎缩、痉挛则使畸形更为加重。最为常见的关节畸形是腕和肘关节强直、掌指关节的半脱位、手指向尺侧偏斜和呈"天鹅颈(swan neck)"样及"纽扣花样(boutonniere)"表现。重症患者关节呈纤维性或骨性强直失去关节功能,致使生活不能自理。

5. 特殊关节

(1) 颈椎的可动小关节及周围腱鞘受累出现颈痛、活动受限,有时甚至因颈椎半脱位而出现脊髓受压。

(2) 肩、髋关节:其周围有较多肌腱等软组织包围,因此很难发现肿。最常见的症状是局部痛和活动受限,髋关节往往表现为臀部及下腰部疼痛。

(3) 颞颌关节:出现于1/4的RA患者,早期表现为讲话或咀嚼时疼痛加重,严重者有张口受限。

6. 关节功能障碍 关节肿痛和结构破坏都引起关节的活动障碍。美国风湿病学会将因本病而影响生活的程度分为四级:Ⅰ级:能照常进行日常生活和各项工作;Ⅱ级:可进行一般的日常生活和某种职业工作,但参与其他项目活动受限;Ⅲ级:可进行一般的日常生活,但参与某种职业工作或其他项目活动受限;Ⅳ级:日常生活的自理和参与工作的能力均受限。

(二)关节外表现

1. 类风湿结节 是本病较常见的关节外表现,可见于20%～30%的患者,多位于关节隆突

笔记

部及受压部位的皮下，如前臂伸面、肘鹰嘴突附近、枕、跟腱等处。其大小不一，结节直径由数毫米至数厘米，质硬、无压痛，对称性分布。此外，几乎所有脏器如心、肺、眼等均可累及。其存在提示有本病的活动。

2. 类风湿血管炎　RA 患者系统性血管炎少见，体格检查能观察到的有指甲下或指端出现的小血管炎，少数引起局部组织的缺血性坏死。眼受累多为巩膜炎，严重者因巩膜软化而影响视力。RF 阳性的患者可出现亚临床型的血管炎，如无临床表现的皮肤和唇腺活检可有血管壁免疫物质的沉积，亚临床型血管炎的长期预后尚不明确。

3. 肺　肺受累很常见，其中男性多于女性，有时可为首发症状。

（1）肺间质病变：是最常见的肺病变，见于约 30% 的患者，主要表现为活动后气短，肺纤维化，肺功能和肺影像学如肺部高分辨 CT 有助于早期诊断。

（2）结节样改变：肺内出现单个或多个结节，为肺内的类风湿结节表现。结节有时可液化，咳出后形成空洞。

（3）Caplan 综合征：尘肺患者合并 RA 时易出现大量肺结节，称之为 Caplan 综合征，也称类风湿性尘肺病。临床和胸部 X 线表现均类似肺内的类风湿结节，数量多，较大，可突然出现并伴关节症状加重。病理检查结节中心坏死区内含有粉尘。

（4）胸膜炎：见于约 10% 的患者。为单侧或双侧性的少量胸腔积液，偶为大量胸腔积液。胸水呈渗出性，糖含量很低。

（5）肺动脉高压：一部分是肺内动脉病变所致的肺动脉高压，另一部分为肺间质病变引起的肺动脉高压。

4. 心脏受累　RA 患者可以出现心脏受累，心包炎最常见，多见于 RF 阳性、有类风湿结节的患者，但多数患者无相关临床表现。通过超声心动图检查约 30% 的患者出现小量心包积液。

5. 胃肠道　患者可有上腹不适、胃痛、恶心、纳差、甚至黑粪，多与服用抗风湿药物，尤其是非甾体抗炎药有关，很少由 RA 本身引起。

6. 肾　本病的血管炎很少累及肾，偶有轻微膜性肾病、肾小球肾炎、肾内小血管炎以及肾脏的淀粉样变等报道。

7. 神经系统　神经受压是 RA 患者出现神经系统病变的常见原因。如正中神经在腕关节处受压可出现腕管综合征。多数患者随着炎症减轻神经症状能逐渐好转，但有时需要手术减压治疗。脊髓受压表现为渐起的双手感觉异常和力量的减弱，腱反射多亢进，病理反射阳性。多发性单神经炎则因小血管炎的缺血性病变所造成。

8. 血液系统　患者的贫血程度通常和病情活动度相关，尤其是和关节的炎症程度相关。RA 患者的贫血一般是正细胞正色素性贫血，本病出现小细胞低色素性贫血时，贫血可因病变本身或因服用非甾体抗炎药而造成胃肠道长期少量出血所致；此外，与慢性疾病性贫血的发病机制有关，在患者的炎症得以控制后，贫血也可得以改善。在病情活动的 RA 患者常见血小板增多，与疾病活动度相关，病情缓解后可下降。

Felty 综合征是指 RA 患者伴有脾大、中性粒细胞减少，有的甚至有贫血和血小板减少。RA 患者出现 Felty 综合征时并非都处于关节炎活动期，其中很多患者合并有下肢溃疡、色素沉着，皮下结节，关节畸形，以及发热、乏力、食欲减退和体重下降等全身表现。

9. 干燥综合征　部分患者常有口干、眼干症状，30% ~40% 的 RA 患者可继发干燥综合征，需结合自身抗体，经口腔科及眼科检查进一步明确诊断（诊断标准见本篇第六章）。

【实验室和其他辅助检查】

（一）血象

有轻至中度贫血。活动期患者血小板可增高。白细胞及分类多正常。

笔记

（二）炎性标志物

血沉（ESR）和C反应蛋白（CRP）常升高，并且和疾病的活动相关。

（三）自身抗体

RA新的抗体不断被发现，其中有些抗体诊断的特异性较RF明显提高，且可在疾病早期出现，如抗CCP抗体。

1. 类风湿因子 可分为IgM、IgG和IgA型。在常规临床工作中主要检测IgM型RF，它见于约70%的患者血清，其滴度一般与RA的活动性和严重性成比例。但RF并非RA的特异性抗体，其他感染性、自身免疫性疾病及约5%的正常人也可以出现低滴度的RF，RF阴性者也不能排除RA的诊断。

2. 抗角蛋白抗体谱 有抗核周因子（APF）抗体、抗角蛋白抗体（AKA）、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体（AFA）和抗CCP抗体。这组抗体的靶抗原为细胞基质的聚角蛋白微丝蛋白，CCP是该抗原中主要的成分，因此抗CCP抗体在此抗体谱中对RA的诊断敏感性和特异性高，已在临床中普遍使用，并被纳入2010年ACR/EULAR新的RA分类标准评分中。这些抗体有助于RA的早期诊断和鉴别诊断，尤其是血清RF阴性、临床症状不典型的患者。

（四）免疫复合物和补体

70%的患者血清中出现各种类型的免疫复合物，尤其是活动期和RF阳性患者。在急性期和活动期，患者血清补体均有升高，只有在少数有血管炎者出现低补体血症。

（五）关节滑液

正常人关节腔内的滑液不超过3.5ml。在关节有炎症时滑液增多，滑液中的白细胞明显增多，达$2000\times10^6/L \sim 75000\times10^6/L$，且中性粒细胞占优势，其黏度差，含葡萄糖量低（低于血糖）。

（六）关节影像学检查

1. X线平片 对RA诊断、关节病变分期、病变演变的监测均很重要。初诊至少应摄手指及腕关节的X线片，早期可见关节周围软组织肿胀影、关节端骨质疏松（Ⅰ期）；进而关节间隙变窄（Ⅱ期）；关节面出现虫蚀样改变（Ⅲ期）；晚期可见关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直（Ⅳ期）。诊断应有骨侵蚀或肯定的局限性或受累关节近旁明显脱钙。

2. 其他 包括关节X线数码成像、CT、MRI及关节超声检查，它们对诊断早期RA有帮助。MRI可以显示关节软组织早期病变，如滑膜水肿、骨破坏病变的前期表现骨髓水肿等，较X线更敏感。

（七）类风湿结节的活检

其典型的病理改变有助于本病的诊断。

【诊断和鉴别诊断】

RA的诊断主要依靠临床表现、实验室检查及影像学检查。目前RA的诊断普遍采用美国风湿病学会（ACR）1987年修订的分类标准，见表8-3-1。诊断并不困难，但对于不典型及早期RA易出现误诊或漏诊。2010年ACR和欧洲抗风湿病联盟（EULAR）提出了新的RA分类标准和评分系统，见表8-3-2，患者按照表中所示标准评分，6分以上可确诊RA，小于6分目前不能确诊RA，但患者有可能在将来满足诊断标准，需密切观察。新标准纳入了炎症标志物ESR、CRP和抗CCP抗体，提高了诊断的敏感性，为早期诊断和早期治疗提供了重要依据，但并不是诊断标准，临床工作中仍应结合不同患者的具体情况，降低误诊率。目前该标准正在临床实践中验证推广。

RA需与以下疾病进行鉴别。

（一）骨关节炎

多见于50岁以上者。主要累及膝、脊柱等负重关节。活动时关节痛加重，可有关节肿、积液。手骨关节炎常多影响远端指间关节，尤其在远端指间关节出现赫伯登（Heberden）结节和近

笔记

端指关节出现布夏尔(Bouchard)结节时有助诊断。大多数患者 ESR 正常,RF 阴性或低滴度阳性。X 线示关节边缘呈唇样增生或骨疣形成,如出现关节间隙狭窄多为非对称性。

表 8-3-1 ACR 1987 年修订的 RA 分类标准

1. 关节内或周围晨僵持续至少 1 小时
2. 至少同时有 3 个关节区软组织肿或积液
3. 腕、掌指、近端指间关节区中,至少 1 个关节区肿
4. 对称性关节炎
5. 有类风湿结节
6. 血清 RF 阳性(所用方法正常人群中不超过 5% 阳性)
7. X 线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙狭窄)

符合以上 7 项中 4 项者可诊断为 RA(要求第 1~4 项病程至少持续 6 周)

表 8-3-2 2010 年 ACR/EULAR 的 RA 分类标准

项目	评分
关节受累情况(0~5 分)	
1 个中到大关节	0 分
2~10 个中大关节	1 分
1~3 个小关节	2 分
4~10 个小关节	3 分
超过 10 个小关节	5 分
血清学(0~3 分)	
RF 和抗 CCP 抗体均阴性	0 分
RF 或抗 CCP 抗体低滴度阳性	2 分
RF 或抗 CCP 抗体高滴度阳性	3 分
急性期反应物(0~1 分)	
CRP 和 ESR 均正常	0 分
CRP 或 ESR 异常	1 分
症状持续时间(0~1 分)	
<6 周	0 分
≥6 周	1 分

受累关节指关节肿胀疼痛,小关节包括:掌指关节、近端指间关节、第 2~5 跖趾关节、腕关节,不包括第一腕掌关节、第 1 跖趾关节和远端指间关节;大关节指肩、肘、髋、膝和踝关节。血清学高滴度阳性指>3 倍正常值

(二) 强直性脊柱炎

主要侵犯骶髂及脊柱关节,当周围关节受累,特别是以膝、踝、髋关节为首发症状者,需与 RA 相鉴别。强直性脊柱炎多见于青壮年男性,外周关节受累以非对称性的下肢大关节炎为主,极少累及手关节,骶髂关节炎具典型的 X 线改变。可有家族史,90% 以上患者 HLA-B27 阳性,血清 RF 阴性。

(三) 银屑病关节炎

本病多于银屑病若干年后发生,部分患者表现为对称性多关节炎,与 RA 相似。但本病累及远端指关节处更明显,且表现为该关节的附着端炎和手指炎。同时可有骶髂关节炎和脊柱炎,血清 RF 多阴性。

(四) 系统性红斑狼疮

部分患者以指关节肿痛为首发症状,也可有 RF 阳性、ESR 和 CRP 增高,而被误诊为 RA。然

笔记

而本病的关节病变一般为非侵蚀性，且关节外的系统性症状如蝶形红斑、脱发、皮疹、蛋白尿等较突出。血清抗核抗体、抗双链 DNA 抗体等多种自身抗体阳性。

（五）其他病因的关节炎

关节炎类疾病有多种，均各自有其原发病特点，在充分了解相关的疾病后鉴别一般不难。

【治疗】

目前 RA 不能根治，治疗的主要目标是达到临床缓解或疾病低活动度，临床缓解的定义是没有明显的炎症活动症状和体征。应按照早期、达标、个体化方案治疗原则，密切监测病情，减少致残。

治疗措施包括：一般性治疗、药物治疗、外科手术治疗等，其中以药物治疗最为重要。

（一）一般性治疗

包括患者教育、休息、关节制动（急性期）、关节功能锻炼（恢复期）、物理疗法等。卧床休息只适宜于急性期、发热以及内脏受累的患者。

（二）药物治疗

根据药物性能，治疗 RA 的常用药物分为五大类，即非甾体抗炎药（NSAIDs）、改变病情抗风湿药（DMARDs）、糖皮质激素（glucocorticoid，GC）、植物药和生物制剂等。

1. 非甾体抗炎药　NSAIDs 具镇痛抗炎作用，是改善关节炎症状的常用药，但不能控制病情（作用机制见总论），应与改变病情抗风湿药同服。选择药物需注意胃肠道反应为主的副作用；应避免两种或两种以上 NSAIDs 同时服用，因其疗效不叠加，而不良反应增多；选择性 COX-2 抑制剂可以减少胃肠道的不良反应。NSAIDs 可增加心血管意外事件的发生，因而应谨慎选择药物并以个体化为原则。

2. 改变病情抗风湿药　该类药物较 NSAIDs 发挥作用慢，临床症状的明显改善大约需 1～6 个月，有改善和延缓病情进展的作用。RA 一经确诊，都应早期使用 DMARDs 药物，药物的选择和应用的方案要根据患者病情活动性、严重性和进展而定，视病情可单用也可采用两种及以上 DMARDs 药物联合使用。甲氨蝶呤（MTX）应作为 RA 的首选用药，并将它作为联合治疗的基本药物。如 MTX 无效或不能耐受，可选其他 DMARDs 药物。各个 DMARDs 有其不同的作用机制及不良反应，在应用时需谨慎监测。现将本类药物中常用者详述如下：

（1）MTX：本药抑制细胞内二氢叶酸还原酶，使嘌呤合成受抑，同时具抗炎作用。每周 7.5～20mg，以口服为主，亦可静注或肌注。4～6 周起效，疗程至少半年。不良反应有肝损害、胃肠道反应、骨髓抑制和口炎等，停药后多能恢复。

（2）来氟米特（leflunomide）：主要抑制合成嘧啶的二氢乳清酸脱氢酶，使活化淋巴细胞的生长受抑。口服每日 10～20mg，与 MTX 有协同作用，常联合使用。主要不良反应有胃肠道反应、肝损伤、骨髓抑制和脱发等。

（3）柳氮磺吡啶：剂量为每日 2～3g，分 2～3 次服用，由小剂量开始，会减少不良反应，对磺胺过敏者禁用。

（4）羟氯喹和氯喹：前者每日 0.2～0.4g，分两次服。后者每日 0.25g，1 次服。长期服用可出现视物盲点，眼底有“牛眼”样改变，因此每 6～12 个月宜作眼底检测，少数患者服用氯喹后出现心肌损害。

（5）其他 DMARDs：①金制剂：分为注射及口服两种剂型。口服金制剂不良反应少，适于早期或轻型患者，现很少使用。②青霉胺：现已很少使用。③硫唑嘌呤：抑制细胞核酸的合成和功能。每日口服剂量为 100mg，病情稳定后可改为 50mg 维持，服药期间需监测血象及肝、肾功能。④环孢素：每日剂量为 3～5mg/kg，分 1～2 次口服。其突出的不良反应为血肌酐和血压上升，服药期间宜严密监测。

3. 糖皮质激素　本药有强大的抗炎作用，能迅速缓解关节肿痛症状和全身炎症，GC 治疗

笔记

RA 的原则是小剂量、短疗程。使用 GC 必须同时应用 DMARDs，低至中等剂量的 GC 与 DMARDs 药物联合应用在初始治疗阶段对控制病情有益，当临床条件允许时应尽快递减 GC 用量至停用。有系统症状如伴有心、肺、眼和神经系统等器官受累的重症患者，根据具体情况予以中到大量 GC，症状控制后递减。部分患者可根据情况以每日 10mg 或低于 10mg 维持治疗。关节腔注射 GC 有利于减轻关节炎症状，但过频的关节腔穿刺可能增加感染风险，并可发生类固醇晶体性关节炎，一年内不宜超过 3 次。使用 GC 应注意补充钙剂和维生素 D，警惕感染、高血压、血糖增高等副作用。

4. 生物制剂靶向治疗 生物制剂靶向治疗是目前治疗 RA 快速发展的治疗方法，疗效显著，其中包括 TNF-α 拮抗剂、IL-1 拮抗剂、IL-6 拮抗剂、CD20 单克隆抗体、细胞毒 T 细胞活化抗原-4（cytotoxic T lymphocyte activation antigen-4，CTLA-4）抗体等，还有多种新的生物制剂在研究中。目前使用最普遍的是 TNF-α 拮抗剂、IL-6 拮抗剂。如最初 DMARDs 方案治疗未能达标，或存在有预后不良因素时应考虑加用生物制剂。为增加疗效和减少不良反应，本类生物制剂宜与 MTX 联合应用。其主要的副作用包括注射部位局部的皮疹，感染，尤其是结核感染，有些生物制剂长期使用致淋巴系统肿瘤患病率增加。有关它们的长期疗效、疗程、停药复发和副作用还有待深入研究。

5. 植物药制剂 已有多种治疗 RA 的植物制剂，如雷公藤总苷、青藤碱、白芍总苷等。部分药物对缓解关节症状有较好作用，但需进一步研究。其中雷公藤总苷最为常用，应注意其明显性腺抑制、骨髓抑制、肝损伤等副作用。其他药物使用也需注意相关副作用。

（三）外科手术治疗

包括关节置换和滑膜切除手术，前者适用于较晚期有畸形并失去功能的关节，滑膜切除术可以使病情得到一定的缓解，但当滑膜再次增生时病情又趋复发，所以必须同时应用 DMARDs。

【预后】

随着人们对 RA 的认识加深及以 TNF-α 拮抗剂为代表的生物制剂出现，RA 的预后明显改善，经积极正确治疗，80% 以上 RA 能达到病情缓解，只有少数最终致残。死亡率较低，主要原因为感染、血管炎、肺间质纤维化。

（张奉春）

笔记



第四章 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种有多系统损害的慢性自身免疫性疾病,其血清具有以抗核抗体为代表的多种自身抗体。SLE 的患病率因人群而异,全球平均患病率为 12~39/10 万,北欧大约为 40/10 万,黑人中患病率约为 100/10 万。我国患病率为 30.13~70.41/10 万,以女性多见,尤其是 20~40 岁的育龄女性。在全世界的种族中,汉族人 SLE 发病率位居第二。通过早期诊断及综合性治疗,本病的预后较前明显改善。

【病因】

(一)遗传

1. 流行病学及家系调查 有资料表明 SLE 患者第 1 代亲属中患 SLE 者 8 倍于无 SLE 患者家庭,单卵双胞胎患 SLE 者 5~10 倍于异卵双胞胎。然而,大部分病例不显示有遗传性。

2. 易感基因 多年研究已证明 SLE 是多基因相关疾病。有 HLA-Ⅲ类的 C2 或 C4 的缺损,HLA-Ⅱ类的 DR2、DR3 频率异常。推测多个基因在某种条件(环境)下相互作用改变了正常免疫耐受性而致病。

(二)环境因素

1. 阳光 紫外线使皮肤上皮细胞出现凋亡,新抗原暴露而成为自身抗原。

2. 药物、化学试剂、微生物病原体等也可诱发疾病。

(三)雌激素

女性患者明显高于男性,在更年期前阶段为 9∶1,儿童及老人为 3∶1。

【发病机制及免疫异常】

外来抗原(如病原体、药物等)引起人体 B 细胞活化。易感者因免疫耐受性减弱,B 细胞通过交叉反应与模拟外来抗原的自身抗原相结合,并将抗原呈递给 T 细胞,使之活化,在 T 细胞活化刺激下,B 细胞得以产生大量不同类型的自身抗体,造成大量组织损伤。

(一)致病性自身抗体

这类自身抗体的特性为:①以 IgG 型为主,与自身抗原有很高的亲和力,如 DNA 抗体可与肾组织直接结合导致损伤;②抗血小板抗体及抗红细胞抗体导致血小板和红细胞破坏,临床出现血小板减少和溶血性贫血;③抗 SSA 抗体经胎盘进入胎儿心脏引起新生儿心脏传导阻滞;④抗磷脂抗体引起抗磷脂抗体综合征(血栓形成、血小板减少、习惯性自发性流产),抗核糖体抗体又与 NP-SLE 相关。

(二)致病性免疫复合物

SLE 是一个免疫复合物病。免疫复合物(IC)由自身抗体和相应自身抗原相结合而成,IC 能够沉积在组织造成组织的损伤。本病 IC 增高的原因有:①清除 IC 的机制异常;②IC 形成过多(抗体量多);③因 IC 的大小不当而不能被吞噬或排出。

(三)T 细胞和 NK 细胞功能失调

SLE 患者的 $CD8^+$ T 细胞和 NK 细胞功能失调,不能产生抑制 $CD4^+$ T 细胞的作用,因此在 $CD4^+$ T 细胞的刺激下,B 细胞持续活化而产生自身抗体。T 细胞的功能异常以致新抗原不断出现,使自身免疫持续存在。

【病理】

主要病理改变为炎症反应和血管异常,它可以出现在身体任何器官。中小血管因 IC 沉积或抗体直接侵袭而出现管壁的炎症和坏死,继发的血栓使管腔变窄,导致局部组织缺血和功能

笔记

障碍。受损器官的特征性改变是:①苏木紫小体(细胞核受抗体作用变性为嗜酸性团块);②“洋葱皮样病变”,即小动脉周围有显著向心性纤维增生,明显表现于脾中央动脉,以及心瓣膜的结缔组织反复发生纤维蛋白样变性而形成赘生物。此外,心包、心肌、肺、神经系统等亦可出现上述基本病理变化。SLE 肾脏受累的病理表现详见第五篇第六章狼疮性肾炎。

【临床表现】

临床症状多样,早期症状往往不典型。

(一) 全身表现

活动期患者大多数有全身症状。约 90% 的患者在病程中出现各种热型的发热,尤以低、中度热为常见。此外尚可有疲倦、乏力、体重下降等。

(二) 皮肤与黏膜表现

80% 患者在病程中出现皮疹,包括颊部呈蝶形分布的红斑、盘状红斑、指掌部和甲周红斑、指端缺血、面部及躯干皮疹,其中以鼻梁和双颧颊部呈蝶形分布的红斑最具特征性。与 SLE 相关的特殊皮疹见表 8-4-1。SLE 皮疹多无明显瘙痒。口腔和鼻黏膜的痛性溃疡较常见,常提示疾病活动。

表 8-4-1 系统性红斑狼疮常见皮疹

狼疮特异性皮疹	急性皮疹:如颊部红斑 亚急性皮疹:如亚急性皮肤型红斑狼疮(SCLE) 慢性皮疹:如盘状红斑,狼疮性脂膜炎,黏膜狼疮,肿胀性狼疮,冻疮样狼疮等
非特异性皮疹	光敏感、脱发、甲周红斑、网状青斑、雷诺现象等

(三) 浆膜炎

半数以上患者在急性发作期出现多发性浆膜炎,包括双侧中小量胸腔积液,中小量心包积液。

(四) 肌肉关节表现

关节痛是常见的症状之一,出现在指、腕、膝关节,伴红肿者少见。常出现对称性多关节疼痛、肿。10% 的患者因关节周围肌腱受损而出现 Jaccoud 关节病,其特点为可复的非侵蚀性关节半脱位,可以维持正常关节功能,关节 X 线片多无关节骨破坏。可以出现肌痛和肌无力,5% ~ 10% 出现肌炎。有小部分患者在病程中出现股骨头坏死,目前尚不能肯定是由于本病所致或为糖皮质激素的不良反应之一。

(五) 肾脏表现

27.9% ~70% 的 SLE 病程中会出现临床肾脏受累。中国 SLE 患者以肾脏受累为首发表现的仅为 25.8%。肾脏受累主要表现为蛋白尿、血尿、管型尿、水肿、高血压,乃至肾衰竭。有平滑肌受累者可出现输尿管扩张和肾积水(详见第五篇第六章狼疮性肾炎)。

(六) 心血管表现

患者常出现心包炎,可为纤维蛋白性心包炎或渗出性心包炎,但心包填塞少见。可出现疣状心内膜炎(Libman-Sack 心内膜炎),病理表现为瓣膜赘生物,与感染性心内膜炎不同,其常见于二尖瓣后叶的心室侧,且并不引起心脏杂音性质的改变。通常疣状心内膜炎不引起临床症状,但可以脱落引起栓塞,或并发感染性心内膜炎。约 10% 患者有心肌损害,可有气促、心前区不适、心律失常,严重者可发生心力衰竭导致死亡。可以有冠状动脉受累,表现为心绞痛和心电图 ST-T 改变,甚至出现急性心肌梗死。除冠状动脉炎可能参与了发病外,长期使用糖皮质激素加速了动脉粥样硬化,抗磷脂抗体导致动脉血栓形成。

(七) 肺部表现

笔记

约 35% 的患者有胸腔积液,多为中小量、双侧性。除因浆膜炎所致外,部分是因低蛋白血症

引起的漏出液。SLE所引起的肺间质性病变主要是急性、亚急性期的磨玻璃样改变和慢性期的纤维化，表现为活动后气促、干咳、低氧血症，肺功能检查常显示弥散功能下降。约2%患者合并弥漫性肺泡出血（DAH），病情凶险，病死率高达50%以上。肺泡灌洗液或肺活检标本的肺泡腔中发现大量充满含铁血黄素的巨噬细胞，或者肺泡灌洗液呈血性对于DAH的诊断具有重要意义。肺动脉高压在SLE患者中并不少见，是SLE预后不良的因素之一。其发病机制包括肺血管炎、雷诺现象、肺血栓栓塞和广泛肺间质病变。主要表现为进行性加重的干咳和活动后气短，超声心动图和右心漂浮导管可帮助诊断。

（八）神经系统表现

神经精神狼疮（neuropsychiatric lupus，NP-SLE）又称狼疮脑病。中枢神经系统表现包括无菌性脑膜炎、脑血管病变、脱髓鞘综合征、狼疮性头痛、运动障碍、脊髓病、癫痫、急性意识错乱、焦虑状态、认知功能减退、情绪障碍及精神病等。外周神经系统的有格林巴利综合征、自主神经病、单神经病、重症肌无力、颅神经病变、神经丛病及多发性神经病等。引起NP-SLE的病理基础为脑局部血管炎的微血栓，来自心瓣膜赘生物脱落的小栓子，或有针对神经细胞的自身抗体，或并存抗磷脂抗体综合征。腰穿脑脊液检查以及磁共振等影像学检查对NP-SLE诊断有帮助。

（九）消化系统表现

可表现为食欲减退、腹痛、呕吐、腹泻或腹水等，其中部分患者以上述症状为首发。早期出现肝功损伤与预后不良相关。少数可并发急腹症，如胰腺炎、肠坏死、肠梗阻，这些往往与SLE活动性相关。消化系统症状与肠壁和肠系膜的血管炎有关。

（十）血液系统表现

活动性SLE中血红蛋白下降、白细胞和（或）血小板减少常见。其中10%属于Coombs试验阳性的溶血性贫血。血小板减少与血清中存在抗血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关。部分患者可有无痛性轻或中度淋巴结肿大。少数患者有脾大。

（十一）抗磷脂抗体综合征（antiphospholipid antibody syndrome，APS）

可以出现在SLE的活动期，其临床表现为动脉和（或）静脉血栓形成，习惯性自发性流产，血小板减少，患者血清不止一次出现抗磷脂抗体。SLE患者血清可以出现抗磷脂抗体但不一定是APS，APS出现在SLE为继发性APS。

（十二）干燥综合征

有约30%的SLE有继发性干燥综合征并存，有唾液腺和泪腺功能不全（详见本篇第六章）。

（十三）眼部表现

约15%患者有眼底变化，如出血、视盘水肿、视网膜渗出物等。其原因是视网膜血管炎。另外，血管炎可累及视神经，两者均影响视力，重者可数日内致盲。早期治疗，多数可逆转。

【实验室和其他辅助检查】

（一）一般检查

不同系统受累可出现相应的血、尿常规，肝肾功能，影像学检查异常。有狼疮脑病者常有脑脊液压力及蛋白含量的升高，但细胞数、氯化物和葡萄糖水平多正常。

（二）自身抗体

患者血清中可以查到多种自身抗体，它们的临床意义是SLE诊断的标记、疾病活动性的指标及提示可能出现的临床亚型。常见的自身抗体依次为抗核抗体谱、抗磷脂抗体和抗组织细胞抗体。

1. 抗核抗体谱　出现在SLE的有抗核抗体（ANA）、抗双链DNA（dsDNA）抗体、抗可提取核抗原（ENA）抗体。

（1）ANA：见于几乎所有的SLE患者，由于它特异性低，它的阳性不能作为SLE与其他结缔组织病的鉴别。

笔记

（2）抗 dsDNA 抗体：诊断 SLE 的标记抗体之一，多出现在 SLE 的活动期，抗 dsDNA 抗体的滴度与疾病活动性密切相关。

（3）抗 ENA 抗体谱：是一组临床意义不相同的抗体：①抗 Sm 抗体：诊断 SLE 的标记抗体之一。特异性 99%，但敏感性仅 25%，有助于早期和不典型患者的诊断或回顾性诊断。②抗 RNP 抗体：阳性率 40%，对 SLE 诊断特异性不高，往往与 SLE 的雷诺现象和肌炎相关。③抗 SSA（Ro）抗体：与 SLE 中出现光过敏、血管炎、皮损、白细胞减低、平滑肌受累、新生儿狼疮等相关。④抗 SSB（La）抗体：与抗 SSA 抗体相关联，与继发干燥综合征有关，但阳性率低于抗 SSA（Ro）抗体。⑤抗 rRNP 抗体：往往提示有 NP-SLE 或其他重要内脏的损害。

2. 抗磷脂抗体 包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2-糖蛋白 1（β_2GP1）抗体、梅毒血清试验假阳性等对自身不同磷脂成分的自身抗体。结合其特异的临床表现可诊断是否合并有继发性 APS。

3. 抗组织细胞抗体 抗红细胞膜抗体，现以 Coombs 试验测得。抗血小板相关抗体导致血小板减少，抗神经元抗体多见于 NP-SLE。

4. 其他 有少数的患者血清可出现 RF 和抗中性粒细胞胞浆抗体。

（三）补体

目前常用的有总补体（CH50）、C3 和 C4 的检测。补体低下，尤其是 C3 低下常提示有 SLE 活动。C4 低下除表示 SLE 活动性外，尚可能是 SLE 易感性（C4 缺乏）的表现。

（四）病情活动度指标

除上述抗 dsDNA 抗体、补体与 SLE 病情活动度相关外，仍有许多指标变化提示狼疮活动。包括症状反复的相应检查（新发皮疹、CSF 变化、蛋白尿增多）和炎症指标升高。后者包括红细胞沉降速度（ESR）增快、血清 C 反应蛋白（CRP）升高、高 γ 球蛋白血症、类风湿因子阳性、血小板计数增加等。

（五）肾活检病理

对狼疮肾炎的诊断、治疗和预后估计均有价值，尤其对指导狼疮肾炎治疗有重要意义（详见第五篇第六章狼疮性肾炎）。

（六）X 线及影像学检查

有助于早期发现器官损害。如神经系统磁共振、CT 对患者脑部的梗死性或出血性病灶的发现和治疗提供帮助；胸部高分辨 CT 有助于早期肺间质性病变的发现。超声心动图对心包积液、心肌、心瓣膜病变、肺动脉高压等有较高敏感性而有利于早期诊断。

【诊断和鉴别诊断】

目前普遍采用美国风湿病学会（ACR）1997 年推荐的 SLE 分类标准（表 8-4-2）。该分类标准的 11 项中，符合 4 项或 4 项以上者，在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后，可诊断 SLE。其敏感性和特异性分别为 95% 和 85%。2009 年 ACR 对 SLE 的分类标准进行了修订，新标准在临床应用日趋广泛。

SLE 存在多系统累及，每种临床表现均须与相应的各系统疾病相鉴别。SLE 可出现多种自身抗体及不典型临床表现，尚须与其他结缔组织病和系统性血管炎等鉴别。有些药物如肼屈嗪等，如长期服用，可引起类似 SLE 表现（药物性狼疮），但极少有神经系统表现和肾炎，抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阴性，血清补体常正常，可资鉴别。

【病情的判断】

诊断明确后则要判定患者的病情以便采取相应的治疗。可以根据以下三方面来判定。

（一）疾病的活动性或急性发作

有多种标准做这方面的评估。现用的标准有 SLEDAI、SLAM、SIS、BILAG 等。较为明简实用的为 SLEDAI，内容如下：抽搐（8 分）、精神异常（8 分）、脑器质性症状（8 分）、视觉异常（8 分）、

笔记

脑神经受累(8分)、狼疮性头痛(8分)、脑血管意外(8分)、血管炎(8分)、关节炎(4分)、肌炎(4分)、管型尿(4分)、血尿(4分)、蛋白尿(4分)、脓尿(4分)、新出现皮疹(2分)、脱发(2分)、发热(1分)、血小板减少(1分)、白细胞减少(1分)。根据患者前10天内是否出现上述症状而定分,凡总分在10分或10分以上者考虑疾病活动。

表8-4-2　美国风湿病学会(ACR)1997年推荐的SLE分类标准

1. 颊部红斑	固定红斑,扁平或高起,在两颧突出部位
2. 盘状红斑	片状高起于皮肤的红斑,粘附有角质脱屑和毛囊栓;陈旧病变可发生萎缩性瘢痕
3. 光过敏	对日光有明显的反应,引起皮疹,从病史中得知或医生观察到
4. 口腔溃疡	经医生观察到的口腔或鼻咽部溃疡,一般为无痛性
5. 关节炎	非侵蚀性关节炎,累及2个或更多的外周关节,有压痛,肿胀或积液
6. 浆膜炎	胸膜炎或心包炎
7. 肾脏病变	尿蛋白>0.5g/24h或+++,或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)
8. 神经病变	癫痫发作或精神病,除外药物或已知的代谢紊乱
9. 血液学疾病	溶血性贫血,或白细胞减少,或淋巴细胞减少,或血小板减少
10. 免疫学异常	抗dsDNA抗体阳性,或抗Sm抗体阳性,或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物、或至少持续6个月的梅毒血清试验假阳性三者中具备一项阳性)
11. 抗核抗体	在任何时候和未用药物诱发"药物性狼疮"的情况下,抗核抗体滴度异常

(二)病情的严重性

依据于受累器官的部位和程度。例如出现脑受累表明病情严重;出现肾病变者,其严重性又高于仅有发热、皮疹者,有肾功能不全者较仅有蛋白尿的狼疮肾炎为严重。狼疮危象是指急性的危及生命的重症SLE,包括急进性狼疮性肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎、严重狼疮性肝炎和严重的血管炎。

(三)并发症

有动脉粥样硬化、感染、高血压、糖尿病等则往往使病情加重。

【治疗】

SLE目前尚不能根治,治疗要个体化,但经合理治疗后可以达到长期缓解。肾上腺皮质激素加免疫抑制剂依然是主要的治疗方案。治疗原则是急性期积极用药诱导缓解,尽快控制病情活动;病情缓解后,调整用药,并维持缓解治疗使其保持缓解状态,保护重要脏器功能并减少药物副作用。重视伴发病的治疗包括动脉粥样硬化、高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等的预防及治疗。对患者及家属教育甚为重要。

(一)一般治疗

非药物性治疗殊为重要,必须:①进行心理治疗使患者对疾病树立乐观情绪;②急性活动期要卧床休息,病情稳定的慢性患者可适当工作,但注意勿过劳;③及早发现和治疗感染;④避免使用可能诱发狼疮的药物,如避孕药等;⑤避免强阳光暴晒和紫外线照射;⑥缓解期才可作防疫注射,但尽可能不用活疫苗。

(二)对症治疗

对发热及关节痛者可辅以非甾体类抗炎药,对有高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等者应予相应的治疗。对于SLE神经精神症状可给予相应的降颅压、抗癫痫、抗抑郁等治疗。

笔记

（三）药物治疗

1. 糖皮质激素（简称激素） 在诱导缓解期，根据病情用泼尼松每日0.5～1mg/kg，病情稳定后2周或疗程6周内，缓慢减量。如果病情允许，以小于每日10mg泼尼松的小剂量长期维持。在存在重要脏器急性进行性损伤时（如肺泡出血、NP-SLE的癫痫发作或明显精神症状、严重溶血性贫血等）可应用激素冲击治疗，即用甲泼尼龙500～1000mg，静脉滴注每天1次，连用3～5天为1疗程。如病情需要，1～2周后可重复使用，这样能较快控制病情活动，达到诱导缓解。

2. 免疫抑制剂 大多数SLE患者尤其是在病情活动时需选用免疫抑制剂联合治疗，加用免疫抑制剂有利于更好地控制SLE活动，保护重要脏器功能，减少复发，以及减少长期激素的需要量和副作用。在有重要脏器受累的SLE患者中，诱导缓解期建议首选CTX或MMF治疗，如无明显副作用，建议至少应用6个月以上。在维持治疗中，可根据病情选择1～2种免疫抑制剂长期维持。目前认为羟氯喹应作为SLE的背景治疗，可在诱导缓解和维持治疗中长期应用。常用免疫抑制剂见表8-4-3。

表8-4-3 常见免疫抑制剂用法及副作用

免疫抑制剂	用法	副作用
环磷酰胺（CTX）	0.4g，每周1次；或0.5～1.0g/m² 体表面积，每3～4周1次；口服剂量为每日1～2mg/kg	胃肠道反应、脱发、骨髓抑制、诱发感染、肝功能损害、性腺抑制、致畸、出血性膀胱炎、远期致癌性
霉酚酸酯（MMF）	每日1.5～2g	胃肠道反应、骨髓抑制、感染、致畸
环孢素A（CsA）	每日3～5mg/kg	胃肠道反应、多毛、肝肾功能损伤、高血压、高尿酸血症、高血钾
甲氨蝶呤（MTX）	10～15mg，每周1次	胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制，偶见肺纤维化
他克莫司（FK506）	每日3～6mg	高血压、胃肠道反应、高尿酸血症、肝肾功能损伤、高血钾
硫唑嘌呤（AZA）	每日50～100mg	骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害
来氟米特（LEF）	每日20mg	腹泻、肝功能损害、皮疹、WBC下降、脱发、致畸
羟氯喹（HCQ）	0.2g，每日2次	眼底病变、胃肠道反应，神经系统症状、偶有肝功能损害
雷公藤总苷（TII）	20mg，每日2次或每日3次	生殖系统异常、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、皮损

3. 其他药物治疗 在病情危重或治疗困难病例，可根据临床情况选择静脉注射大剂量免疫球蛋白（IVIG）、血浆置换、造血干细胞或间充质干细胞移植等。另外，近些年生物制剂也逐渐应用于SLE的治疗，目前用于临床和临床试验治疗SLE的生物制剂主要有belimumab（anti-BAFF）抗体和抗CD20单抗（利妥昔单抗，rituximab）。

4. 合并抗磷脂抗体综合征的治疗 需根据抗磷脂抗体滴度和临床情况，应用阿司匹林或华法林抗血小板抗凝治疗。对于反复血栓患者，可能需长期或终身抗凝。

【SLE与妊娠】

病情处于缓解期达半年以上者，没有中枢神经系统、肾脏或其他脏器严重损害，口服泼尼松剂量低于每日10mg，一般能安全地妊娠，并分娩出正常婴儿。非缓解期的SLE患者容易出现流产、早产和死胎，发生率约30%，故应避孕。妊娠前3个月至妊娠期应用大多数免疫抑制剂均可

笔记

能影响胎儿的生长发育，故必须停用半年以上方能妊娠。但目前认为羟氯喹和硫唑嘌呤对妊娠影响相对较小，尤其是羟氯喹可全程使用。妊娠可诱发 SLE 活动，特别在妊娠早期和产后 6 周内。有习惯性流产病史或抗磷脂抗体阳性者，妊娠时应服阿司匹林，或根据病情应用低分子肝素治疗。激素通过胎盘时被灭活（但是地塞米松和倍他米松是例外），孕晚期应用对胎儿影响小，妊娠时及产后可按病情需要给予激素治疗。产后避免哺乳。

【预后】

随着早期诊断的方法增多和治疗 SLE 水平的提高，SLE 预后已明显改善。目前，SLE 患者的生存期已从 50 年代 50% 的 4 年生存率提高至 80% 的 15 年生存率。10 年存活率也已达 90% 以上。急性期患者的死亡原因主要是 SLE 的多脏器严重损害和感染，尤其是伴有严重神经精神性狼疮、肺动脉高压和急进性狼疮性肾炎者；慢性肾功能不全和药物（尤其是长期使用大剂量激素）的不良反应，冠状动脉粥样硬化性心脏病等，是 SLE 远期死亡的主要原因。

（曾小峰）

笔记



第五章　脊柱关节炎

脊柱关节炎(spondyloarthritis,SpA)过去曾称血清阴性脊柱关节病(seronegative spondyloarthropathy)或脊柱关节病(spondyloarthropathies),是一类以累及脊柱和外周关节,或者关节及韧带和肌腱为主要表现的慢性炎症性风湿病的总称。SpA 最典型的疾病是强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)。其他 SpA 疾病类型包括反应性关节炎(reactive arthritis,ReA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis,PsA)、炎性肠病关节炎(inflammatory bowel disease arthritis,IBDA)、幼年脊柱关节炎(juvenile-onset spondyloarthritis)及未分化脊柱关节炎(undifferentiated spondylarthritis,USpA)。本组疾病临床上具有下面的共同特征:①常累及中轴关节,影像学检查可显示不同程度的骶髂关节炎;②炎症性外周关节炎常累及下肢关节,并为不对称性;③血清类风湿因子(RF)阴性;④与 HLA-B27 存在不同程度的关联;⑤不同程度的家族聚集倾向;⑥病理变化常出现在肌腱端周围及韧带附着于骨的部位,如足跟痛、足底痛都是常见的肌腱端炎表现;⑦各种脊柱关节炎之间临床表现常相互重叠。

第一节　强直性脊柱炎

AS 是 SpA 常见的临床类型,以中轴关节受累为主,可伴发关节外表现,严重者可发生脊柱畸形和关节强直,是一种慢性自身炎症性疾病。

【流行病学】

我国患病率 0.25% 左右。临床上约 90% 的患者 HLA-B27 阳性,而亚洲普通人群 HLA-B27 阳性率仅 4% ~8% 左右,提示本病与 HLA-B27 高度相关。20% 左右患者有家族聚集患病现象。

【病因和发病机制】

最早认为本病是一组多基因遗传病,后来也有研究提示为寡基因病。研究提示该病与 MHC Ⅰ类基因 *HLA-B27* 高度相关,迄今已发现 89 种以上的 HLA-B27 亚型,其中较多研究提示 AS 与 *HLA-B2704*、*B2705* 和 *B2702* 呈正相关。在 HLA 区域内以及 HLA 区域外还存在 AS 的其他易感基因。一般认为 AS 可能和泌尿生殖道沙眼衣原体、志贺菌、沙门菌和结肠耶尔森菌等某些肠道病原菌感染有关,推测这些病原体激发了机体的炎症应答和免疫应答,造成组织损伤而引起疾病。

【病理】

附着点病(炎)指肌腱、韧带和关节囊等附着于骨关节部位的非特异性炎症、纤维化以至骨化,为本病基本病变。骶髂关节是本病最早累及的部位。病理表现为滑膜炎,软骨变性、破坏,软骨下骨板破坏以及炎症细胞浸润等。反复的炎症可导致附着点侵蚀、附近骨髓炎症、水肿、炎症的修复和脂肪化生,乃至受累部位新骨形成关节消失。典型的晚期表现是出现椎体方形变、韧带钙化、脊柱"竹节样"变等。

葡萄膜炎和虹膜炎不少见,主动脉根炎和心肌及传导系统病变较少见。骨折一般认为是继发性病变。

【临床表现】

多数起病缓慢而隐匿。男性较多见,且一般病情较重。发病年龄多在 20 ~30 岁。16 岁以前发病者称幼年型 AS,晚发型的 AS 常指 40 岁以后发病者,且临床表现常不典型。

(一)症状

早期首发症状常为下腰背痛伴晨僵。也可表现为单侧、双侧或交替性臀部、腹股沟向下肢放射的酸痛等。症状在夜间休息或久坐时较重,活动后可以减轻。对非甾体抗炎药反应良好。

笔记

一般持续大于 3 个月。晚期可有腰椎各方向活动受限和胸廓活动度减少。随着病情进展，整个脊柱常自下而上发生强直。

最典型和常见的表现为炎性腰背痛。其他部位附着点炎多见于足跟、足掌部的疼痛，也见于膝关节、胸肋连接、脊椎骨突、髂嵴、大转子和坐骨结节等部位。

部分患者首发症状可以是下肢大关节如髋、膝或踝关节痛，常为非对称性、反复发作与缓解，较少伴发骨关节破坏。幼年起病者尤为常见，可伴或不伴有下腰背痛。

关节外症状：30% 左右的患者可出现反复的葡萄膜炎或虹膜炎。1% ~33% 的患者可出现升主动脉根和主动脉瓣病变以及心传导系统异常；少见的有肾功能异常、间质性肺炎、下肢麻木、感觉异常及肌肉萎缩和淀粉样变。

晚期病例常伴骨密度下降甚至严重骨质疏松，易发生骨折。

（二）体征

常见体征为骶髂关节压痛，脊柱前屈、后伸、侧弯和转动受限，胸廓活动度减低，枕墙距>0 等。

【实验室和影像学检查】

（一）实验室检查

无特异性指标。RF 阴性，活动期可有血沉、C 反应蛋白、免疫球蛋白（尤其是 IgA）升高。90% 左右的患者 HLA-B27 阳性。

（二）影像学检查

放射学骶髂关节炎是诊断的关键。

1. 常规 X 线片　临床常规照骨盆正位像，除观察骶髂关节外，还便于了解髋关节、坐骨、耻骨联合等部位病变。腰椎是脊柱最早受累部位，主要观察有无韧带钙化、脊柱“竹节样”变、椎体方形变以及椎小关节和脊柱生理曲度改变等。

2. MRI 和 CT 检查　骶髂关节和脊柱 MRI 检查能显示关节和骨质的水肿、脂肪变等急慢性炎症改变，以及周围韧带硬化、骨赘形成、骨质破坏、关节强直等结构改变，因此能比 CT 更早期发现骶髂关节炎。CT 分辨力优于 X 线片。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

常用 1966 年纽约标准和 1984 年修订的纽约标准。

1966 年纽约标准：

1. 临床标准　①腰椎前屈、后伸、侧弯 3 个方向活动受限；②腰背痛病史或现在症；③第 4 肋间隙测量胸廓活动度<2.5cm。

2. 骶髂关节 X 线表现分级　0 级为正常；Ⅰ级为可疑；Ⅱ级为轻度异常，可见局限性侵蚀、硬化，但关节间隙正常；Ⅲ级为明显异常，存在侵蚀、硬化、关节间隙增宽或狭窄、部分强直等 1 项或 1 项以上改变；Ⅳ级为严重异常，表现为完全性关节强直。

3. 诊断　①肯定 AS：双侧Ⅲ ~ Ⅳ级骶髂关节炎伴 1 项（及以上）临床标准，或单侧Ⅲ ~ Ⅳ级或双侧Ⅱ级骶髂关节炎伴第①项或②+③项临床标准者；②可能 AS：双侧Ⅲ ~ Ⅳ级骶髂关节炎而不伴临床标准者。

1984 年修订的纽约标准内容包括：

（1）临床标准：①腰痛、晨僵 3 个月以上，活动改善，休息无改善；②腰椎额状面和矢状面活动受限；③胸廓活动度低于相应年龄、性别的正常人。

（2）放射学标准（骶髂关节炎分级同纽约标准）：双侧≥Ⅱ级或单侧Ⅲ ~ Ⅳ级骶髂关节炎。

（3）诊断：①肯定 AS：符合放射学标准和 1 项（及以上）临床标准者；②可能 AS：符合 3 项临床标准，或符合放射学标准而不伴任何临床标准者。

（二）鉴别诊断

慢性腰痛和僵硬是十分常见的临床症状，各个年龄均可发生，多种原因，如外伤、脊柱侧凸、

笔记

骨折、感染、骨质疏松和肿瘤等,皆可以引起,应注意鉴别。对青壮年来说,椎间盘病和腰肌劳损或外伤较为多见。要注意病史的询问和炎性背痛与机械性痛的鉴别。以外周关节炎为首发症状者应与 RA 和 OA 等疾病鉴别,可行 RF、HLA-B27 以及有关影像学等检查。

【治疗】

2011 年国际脊柱关节炎专家评估协会(ASAS)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)对强直性脊柱炎的最新治疗和管理建议如下:

总体原则包括:①AS 是一种多种临床表现并具有潜在严重后果的疾病,需要在风湿科医生协调下作多学科联合治疗;②AS 的主要治疗目标是通过控制症状和炎症来最大程度地提高生活质量,避免远期关节畸形,保持社交能力;③AS 的治疗目的是在医生和患者共同决策下对患者进行最好的照顾;④同时兼顾药物和非药物治疗。

(一)非药物治疗

AS 的非药物治疗基础是患者教育和规律的锻炼及物理治疗,锻炼尤其针对脊柱、胸廓、髋关节活动等锻炼更为有效。晚期的患者还需注意立、坐、卧正确姿势;睡硬板床、低枕,避免过度负重和剧烈运动。

(二)药物治疗

1. 非甾体抗炎药(NSAIDs) 推荐 NSAIDs 药物作为有疼痛和晨僵的 AS 患者的一线用药;对于有持续活动性症状的患者倾向于用 NSAIDs 维持治疗。对于前面推荐方法治疗后仍效果不好,有禁忌证和(或)不能耐受的患者,可以考虑应用诸如对乙酰氨基酚和阿片类药物等镇痛药。

2. 控制疾病抗风湿药(DMARDs) 没有足够证据证实 DMARDs 包括柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤对 AS 中轴病症有效;对外周关节炎患者可考虑应用柳氮磺吡啶。

3. 抗 TNF 拮抗剂治疗 根据 ASAS 的推荐,对于持续高疾病活动性的患者,无论是否应用传统治疗,都应该给予抗 TNF 治疗;没有证据支持在中轴疾病的患者应用抗 TNF 治疗之前或治疗期间需要同时使用 DMARDs;没有证据表明各种 TNF 拮抗剂在治疗中轴、外周关节和肌腱端疾病表现的疗效方面有差异,但是在炎症性肠病中的疗效差异应该考虑。那些对 TNF 拮抗剂治疗无效的患者换用第二种 TNF 拮抗剂可能会有效。无证据显示 TNF 拮抗剂之外的生物制剂对 AS 有效。

4. 糖皮质激素 对眼急性葡萄膜炎、肌肉关节的炎症可考虑予以局部直接注射糖皮质激素,循证医学证据不支持全身应用糖皮质激素治疗中轴关节病变。

5. 其他 近年来,疑难病例也有使用沙利度胺(thalidomide,反应停)和帕米膦酸钠(pamidronate sodium)等药物治疗。前者基于其免疫调节作用,后者则由于其骨质保护作用。一般不作为一线选择治疗药物。

(三)外科治疗

对于髋关节病变导致难治性疼痛或关节残疾及有放射学证据的结构破坏,无论年龄多大都应该考虑全髋关节置换术。对有严重残疾畸形的患者可以考虑脊柱矫形术。在急性脊柱骨折的 AS 患者中应该进行脊柱手术。

【预后】

本病一般不影响寿命,但可影响患者正常生活和工作甚至致残。仅少数会出现严重脊柱和关节畸形。髋关节受累、HLA-B27 阳性、持续的血沉、C 反应蛋白增高和幼年起病等常是预后不良的相关因素。近年来认为吸烟也是 AS 的预后不良因素之一。

第二节 其他脊柱关节炎

【脊柱关节炎的分类和诊断】

对脊柱关节炎中各类疾病的诊断,如 AS、反应性关节炎、PsA 等,已有较为通用的分类标准。然而,这些标准均较为严格,不利于早期诊断。欧洲脊柱关节病研究组(ESSG)于 1991 年提出了

笔记

SpA 的分类标准(ESSG 标准)如下:炎症性脊柱痛或下肢的非对称性滑膜炎至少 3 个月、年龄不超过 45 岁的患者,加下列 1 项或多项:阳性家族史,银屑病,炎症性肠病,发生关节炎前 1 个月内有尿道炎、宫颈炎或急性腹泻史,交替臀区痛,附着点炎,骶髂关节炎则可诊断。

2009 年及 2011 年 ASAS 先后提出了新的脊柱关节炎分类,即分为中轴型 SpA 和外周型 SpA 两类。ASAS 制订的新的分类标准核心内容如下。

(一) 中轴型 SpA 分类标准

对于腰背痛至少持续 3 个月,发病年龄小于 45 岁的患者,若符合以下任何一条标准,即可诊断为脊柱关节炎:①影像学提示骶髂关节炎且伴至少 1 项 SpA 的临床特征;②HLA-B27 阳性伴至少 2 项其他的 SpA 临床特征。

SpA 临床特征包括:①炎性腰背痛;②关节炎:指曾经或目前存在由医生确诊的急性滑膜炎;③附着点炎:指曾经或目前存在跟腱插入部位或足底筋膜的自发疼痛或压痛;④由眼科医师确诊的前葡萄膜炎;⑤曾经或目前由医生确诊的指(趾)炎;⑥银屑病:指曾经或目前由医生确诊的银屑病;⑦曾经或目前由医生确诊的克罗恩病或溃疡性结肠炎;⑧对 NSAIDs 药物反应良好:指服用足够剂量的 NSAIDs 药物 24 ~ 48 小时后,腰背痛缓解或消失;⑨有 SpA 家族史,直系或 2 级亲属中患有 AS、银屑病、葡萄膜炎、反应性关节炎或炎症性肠病等;⑩HLA-B27 阳性:经过标准的实验室技术检测阳性;⑪C 反应蛋白升高。

有关影像学提示骶髂关节炎仅需符合下述的任何一条:①X 线可见的骶髂关节炎,符合 1984 年修订的纽约标准双侧 2 ~ 4 级病变,单侧 3 ~ 4 级病变;②MRI 提示的活动性(急性)骶髂关节炎,即明确的骨髓水肿及骨炎。

炎性腰背痛按 2009 年的重新定义筛选标准中的描述是:下述 5 项中满足 4 项可诊断炎性腰背痛:①腰背痛发生于 40 岁以前;②隐匿性发作;③运动后可改善;④休息后无缓解;⑤夜间痛,起床后可缓解。

(二) 外周型 SpA 分类标准

ASAS 2011 年公布了外周型 SpA 的分类标准,该标准覆盖了无影像学表现和有影像学表现的临床类型,其敏感性和特异性分别达 79.5% 和 83.3%。

外周型 SpA 的分类标准描述如下:对于目前无炎性背痛,仅存在外周症状的患者,出现有关节炎、肌腱端炎或指(趾)炎中任一项时,加上如下其中一种情况就可做出分类:

(1) 加上以下任一项 SpA 临床特征:①葡萄膜炎;②银屑病;③克罗恩病/溃疡性结肠炎;④前驱感染;⑤HLA-B27 阳性;⑥影像学提示骶髂关节炎。

(2) 加上以下至少 2 项其他的 SpA 临床特征:①关节炎;②肌腱端炎;③指(趾)炎;④炎性背痛既往史;⑤SpA 家族史。

【脊柱关节炎的治疗】

患者教育是争取良好预后的关键。有关药物治疗,2011 年 ASAS/EULAR 对 AS 治疗的最新建议强调,NSAIDs 是治疗有疼痛和晨僵的 AS 患者的一线用药。病情活动、有临床症状的患者需要 NSAIDs 持续治疗。2011 年 ASAS 对中轴型 SpA 者用抗 TNF 治疗建议的更新提出:使用者的诊断标准要满足 AS 纽约标准或 2009 年 ASAS 中轴型 SpA 的标准;使用前必要的治疗是至少经 2 种 NSAIDs 足量治疗 4 周;对外周关节炎受累患者,经一种 DMARD 规律治疗,优选柳氮磺吡啶;治疗期间的反应评估至少要进行 12 周。

(古洁若)

笔记



第六章　干燥综合征

干燥综合征是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体，具有淋巴细胞浸润和特异性自身抗体（抗 SSA/SSB）为特征的弥漫性结缔组织病。临床上主要表现为干燥性角结膜炎，口腔干燥症，还可累及其他多个器官而出现复杂的临床表现。本病分为原发性和继发性两类，后者指继发于另一诊断明确的结缔组织病或特殊病毒感染等的干燥综合征。本章主要叙述原发性干燥综合征（primary Sjogren syndrome，pSS）。

【流行病学】

多发于女性，成年女性患病率为 0.5% ~1.56%，男女比为 1∶9 ~1∶10。任何年龄均可发病，包括儿童和青少年，好发年龄为 30 ~60 岁，约占全部病例的 90%。初步调查我国 pSS 患病率为 0.29% ~0.77%，老年人 pSS 患病率为 2% ~4.8%，可见该病是一种常见的免疫风湿病。

【病因和发病机制】

确切病因和发病机制不明，大多学者认为感染、遗传、内分泌等多因素参与了本病的发生和延续。易感人群感染某些病毒如 EB 病毒、丙型肝炎病毒和艾滋病病毒后，通过分子模拟机制诱发自身免疫反应，在 Th 细胞作用下，B 细胞增殖并分化为浆细胞，产生大量免疫球蛋白及自身抗体。同时 NK 细胞功能下降，进一步通过各种细胞因子和炎症介质造成组织损伤。

【病理】

本病主要累及由柱状上皮细胞构成的外分泌腺体。以唾液腺和泪腺为代表，表现为腺体间质大量淋巴细胞浸润、腺体导管扩张和狭窄等，小唾液腺的上皮细胞破坏和萎缩。类似病变可以涉及其他外分泌腺体，如皮肤、呼吸道黏膜、胃肠道黏膜、阴道黏膜以及肾小管、胆小管、胰腺管等具外分泌腺体结构的内脏器官。血管受损也是本病的一个基本病变，包括小血管壁、血管周围炎细胞浸润。

【临床表现】

起病多隐匿，临床表现多样，主要与腺体功能减退有关。

（一）局部表现

1. 口干燥症　因唾液腺病变而引起下述症状：①口干：70% ~80% 患者诉口干，严重者讲话时需频频饮水，进食固体食物时需伴以流质送下。②猖獗性龋齿：牙齿逐渐变黑，继而小片脱落，最终只留残根，是本病的特征之一。③腮腺炎：约 50% 患者有间歇性腮腺肿痛，累及单侧或双侧，10 天左右可自行消退，少数持续性肿大，应警惕恶性淋巴瘤。少数有颌下腺肿大，舌下腺肿大较少见。④舌：表现为舌痛，舌面干、裂，舌乳头萎缩。

2. 干燥性角结膜炎　因泪腺分泌的黏蛋白减少而出现眼干涩、异物感、少泪等症状，甚至哭时无泪，部分患者有眼睑肿胀和前葡萄膜炎等，严重者可致角膜溃疡，穿孔失明者少见。

3. 其他浅表部位　如鼻、硬腭、气管及其分支、消化道黏膜、阴道黏膜的外分泌腺体均可受累，从而出现相应症状。

（二）系统表现

可出现全身症状，如乏力、低热等。少数病例表现为高热，甚至高达 39℃ 以上。约有 2/3 患者出现其他外分泌腺体和系统损害。

1. 皮肤　约 1/4 的患者有不同皮疹，特征性表现为紫癜样皮疹，多见于下肢，为米粒大小边界清楚的红丘疹，压之不褪色，分批出现，每批持续时间约为 10 天，可自行消退而遗有褐色色素沉着，主要与高球蛋白、冷球蛋白血症有关。还可有荨麻疹样皮疹、结节红斑等。

笔记

2. 骨骼肌肉　关节痛较常见,70% ~80%患者有关节痛,其中10%有关节肿,多不严重,且呈一过性,关节破坏非本病特点,有些关节炎的表现和类风湿关节炎非常相似。约3% ~14%的患者有肌炎表现。

3. 肾　国内报道约30% ~50%患者有肾损害,主要累及远端肾小管,表现为因肾小管性酸中毒而引起的周期性低钾性麻痹,严重者出现肾钙化、肾结石、肾性尿崩症及肾性软骨病。近端肾小管损害较少见。部分患者肾小球损害较明显,可能与淀粉样变、免疫复合物沉积、药物不良反应等有关。

4. 呼吸系统　出现支气管炎、肺大疱、间质性肺炎等,甚至肺动脉高压,少数患者可因呼吸衰竭死亡。

5. 消化系统　胃肠道可因黏膜层外分泌腺体病变而出现萎缩性胃炎、胃酸减少、慢性腹泻等非特异性症状。肝脏损害约见于20%的患者,临床上可无相关症状,部分患者并发免疫性肝病,以原发性胆汁性肝硬化多见。慢性胰腺炎亦非罕见,部分患者可合并炎性肠病。

6. 神经系统　周围和中枢神经均可累及,但周围神经损害多见。可出现感觉、运动神经异常,轻偏瘫、横断性脊髓病等,亦有无菌性脑膜炎、视神经脊髓炎和多发性硬化的报道。

7. 血液系统　可出现白细胞减少或(和)血小板减少。淋巴瘤的发生率显著高于正常人群,持续腮腺肿大、紫癜、白细胞减少、冷球蛋白血症及低C4水平提示发展为淋巴瘤。

【实验室及其他检查】

(一) 血、尿常规及其他常规检查

20%患者出现贫血,多为正细胞正色素型,16%出现白细胞减低,13%出现血小板减少。通过氯化铵负荷试验可见约50%患者有亚临床肾小管性酸中毒。60% ~70%患者血沉增快,C反应蛋白也可增高。

(二) 自身抗体

45.7%的患者ANA滴度升高,抗SSA、抗SSB抗体阳性率分别为70%和40%,对诊断有意义,前者敏感性高,后者特异性较强,有系统性损害的患者两者阳性率更高。抗U1RNP抗体、抗着丝点抗体(ACA)的阳性率均约为5% ~10%。43%的患者类风湿因子(RF)阳性,约20%的患者抗心磷脂抗体(ACL)阳性。测定抗α-fodrin抗体可协助可疑患者诊断,但少数系统性红斑狼疮继发SS患者亦可出现。抗毒蕈碱受体3(M3)抗体是诊断SS的新抗体,可能参与眼干发生。

(三) 高球蛋白血症

以IgG升高为主,为多克隆性,少数患者出现巨球蛋白血症或单克隆性高免疫球蛋白血症。

(四) 其他检查

1. 泪腺功能检测

(1) Schirmer试验:以5mm×35mm滤纸在5mm处折成直角,消毒后放入结膜囊内,滤纸浸湿长度正常为15mm/5min,≤5mm/5min则为阳性。

(2) 泪膜破碎时间(BUT试验):<10秒为阳性。

(3) 角膜染色试验:受试者在实验前不能使用滴眼液,且5年内未行角膜手术或眼睑整容手术。用2%荧光素或1%孟加拉红做染色,在裂隙灯下检查角膜染色斑点,一侧>10个着色点为不正常。

2. 涎腺功能检测

(1) 唾液流量:中空导管相连的小吸盘以负压吸附于单侧腮腺导管开口处,收集唾液分泌量。未经刺激唾液流量>0.5ml/min为正常,≤1.5ml/15min为阳性。

(2) 腮腺造影:腮腺管不规则、狭窄或扩张,碘液淤积于腺体末端如葡萄状或雪花状。

(3) 涎腺放射性核素扫描:观察^{99m}Tc化合物的摄取、浓缩和排泄。

3. 唇腺活检　≥1个灶性淋巴细胞浸润/4mm^2组织,凡有≥50个淋巴细胞聚集为1个灶。

笔记

腺体萎缩、导管扩张、其他炎细胞浸润均属非特异性改变,不能作为诊断依据。

【诊断与鉴别诊断】

诊断有赖于口干燥症及干燥性角结膜炎的检测、抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体、唇腺灶性淋巴细胞浸润。后两项特异性较强。

(一) 诊断标准

2002 年修订的 pSS 国际分类标准(表 8-6-1)被普遍采用,其敏感性为 88.3% ~89.5%,特异性为 95.2% ~97.8%。2012 年 ACR 提出新的分类标准(表 8-6-2),用客观检查更加严格地限定了 pSS 的分类。

表 8-6-1 2002 年干燥综合征国际分类(诊断)标准

Ⅰ	口腔症状:3 项中有 1 项或 1 项以上 1. 每日感口干持续 3 个月以上 2. 成年后腮腺反复或持续肿大 3. 吞咽干性食物时需用水帮助
Ⅱ	眼部症状:3 项中有 1 项或 1 项以上 1. 每日感到不能忍受的眼干持续 3 个月以上 2. 有反复的沙子进眼或砂磨感觉 3. 每日需用人工泪液 3 次或 3 次以上
Ⅲ	眼部体征:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性 1. Schirmer 试验(+)(≤5mm/5min) 2. 角膜染色(+)(≥4 van Bijsterveld 计分法)
Ⅳ	组织学检查:下唇腺病理示淋巴细胞灶≥1(指 $4mm^2$ 组织内至少有 50 个淋巴细胞聚集于唇腺间质为一个灶)
Ⅴ	唾液腺受损:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性 1. 唾液流率(+)(≤1.5ml/15min) 2. 腮腺造影(+) 3. 唾液腺放射性核素检查(+)
Ⅵ	自身抗体:抗 SSA 或抗 SSB(+)(双扩散法) 1. 原发性干燥综合征 无任何潜在疾病的情况下,符合下述任 1 条则可诊断: a. 符合上述 4 条或 4 条以上,但必须含有条目Ⅳ(组织学检查)和(或)条目Ⅵ(自身抗体) b. 条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ 4 条中任 3 条阳性 2. 继发性干燥综合征 患者有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合表 8-6-1 的Ⅰ和Ⅱ中任 1 条,同时符合条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ中任 2 条 3. 必须除外 颈头面部放疗史,丙肝病毒感染,艾滋病,淋巴瘤,结节病,移植物抗宿主病,抗乙酰胆碱药的应用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)

表 8-6-2 干燥综合征 2012 年 ACR 分类(诊断)标准

具有 SS 相关症状/体征的患者,以下 3 项客观检查满足 2 项或 2 项以上,可诊断为 SS 1. 血清抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体(+),或类风湿因子阳性同时伴 ANA≥1:320 2. 唇腺病理示淋巴细胞灶≥1 个/$4mm^2$($4mm^2$ 组织内至少有 50 个淋巴细胞聚集) 干燥性角结膜炎伴 OSS(ocular staining score):染色评分≥3 分(患者当前未因青光眼而日常使用滴眼液,且近 5 年内无角膜手术及眼睑整形手术史)
必须除外:颈头面部放疗史,丙型肝炎病毒感染,艾滋病,结节病,淀粉样变,移植物抗宿主病,IgG4 相关性疾病

笔记

（二）鉴别诊断

1. 系统性红斑狼疮　pSS 多出现在中老年妇女，发热尤其是高热不多见，无蝶形红斑，口眼干明显，肾小管酸中毒为其常见而主要的肾损害，高球蛋白血症明显，低补体血症少见，预后良好。

2. 类风湿关节炎　pSS 关节炎症状远不如类风湿关节炎明显和严重，极少有关节骨破坏、畸形和功能受限。类风湿关节炎很少出现抗 SSA 和抗 SSB 抗体。

3. 其他原因引起的口干　如老年性腺体功能下降、糖尿病性或药物性，有赖于病史及各个病自身特点以鉴别。

4. IgG4 相关疾病　是一组与 IgG4 升高有关的疾病，发病年龄多在 45 岁以上。包括自身免疫性胰腺炎、原发性硬化性胆管炎、腹膜后纤维化等。诊断需血清 IgG4>135mg/dl，且组织中 $IgG4^+$浆细胞浸润伴典型纤维化。

【治疗】

尚无根治方法，主要是替代和对症治疗。治疗目的是预防因长期口、眼干燥造成局部损伤，密切随诊观察病情变化，防治本病系统损害。

（一）改善口干、眼干的药物

减轻口干极为困难，应停止吸烟、饮酒及避免服用引起口干的药物，保持口腔清洁，减少龋齿和口腔继发感染的可能。各种人工替代品如人工泪液、唾液等可减轻局部症状。M3 受体激动剂 salagen（匹罗卡品，pilocarpine）已成为新一代改善口眼干的药物。

（二）系统性治疗

对出现腺外表现如关节炎、肺间质改变、肝肾及神经等系统改变的患者，应予糖皮质激素、免疫抑制剂等积极治疗。具体用法用量根据不同情况而定。

（三）其他对症处理

纠正急性低钾血症以静脉补钾为主，平稳后改口服钾盐片，有的患者需终身服用，以防低血钾再次发生。非甾体抗炎药对肌肉、关节疼痛有一定疗效。出现恶性淋巴瘤宜积极进行淋巴瘤的联合化疗。

（四）生物制剂

抗 CD20 单克隆抗体可以抑制 B 细胞生成，有可能是疾病治疗的有效药物。

【预后】

病变仅局限于唾液腺、泪腺、皮肤黏膜外分泌腺体者预后良好。有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情。如治疗不及时，病情可恶化甚至危及生命。出现肺纤维化、中枢神经病变、肾功能不全、恶性淋巴瘤者预后较差。

（张奉春）

笔记



第七章　原发性血管炎

第一节　概　论

血管炎(vasculitides)是指因血管壁炎症和坏死而导致多系统损害的一组自身免疫性疾病，分为原发性和继发性。原发性血管炎是指不合并有另一种已明确的疾病的系统性血管炎。继发性血管炎是指血管炎继发于另一确诊的疾病，如感染、肿瘤、弥漫性结缔组织病等。

【分类】

2012 年 Chapel Hill 会议主要根据受累血管的大小对血管炎进行了命名和分类，见表 8-7-1。

表 8-7-1　2012 年 Chapel Hill 会议的血管炎分类

大血管炎	大动脉炎
	巨细胞动脉炎
中血管炎	结节性多动脉炎
	川崎病
小血管炎	
ANCA 相关性血管炎	显微镜下多血管炎
	肉芽肿性多血管炎
	嗜酸性肉芽肿性多血管炎
免疫复合物性小血管炎	抗肾小球基底膜病
	冷球蛋白性血管炎
	IgA 性血管炎
	低补体血症性荨麻疹性血管炎
变异性血管炎	贝赫切特病
	科根综合征
单器官血管炎	皮肤白细胞破碎性血管炎
	皮肤动脉炎
	原发性中枢神经系统血管炎
	孤立性主动脉炎
与系统性疾病相关的血管炎	狼疮性血管炎
	类风湿性血管炎
	结节病性血管炎
与可能的病因相关的血管炎	丙肝病毒相关性冷球蛋白血症性血管炎
	乙肝病毒相关性血管炎
	梅毒相关性主动脉炎
	血清病相关性免疫复合物性血管炎
	药物相关性免疫复合物性血管炎
	药物相关性 ANCA 相关性血管炎
	肿瘤相关性血管炎

笔记

【病因和发病机制】

（一）病因

不完全清楚。一般认为有遗传基础及潜在免疫异常的易感者，通过环境中的微生物、毒素等促发血管炎的发生。部分病毒性肝炎患者除有肝病变外，尚有血管炎表现。如结节性多动脉炎（polyarteritis nodosa，PAN）患者中10%有乙型肝炎病毒感染，混合型冷球蛋白血症患者80%有丙型肝炎病毒感染。另外人类免疫缺陷病毒（HIV）及巨细胞病毒（CMV）感染者亦可出现血管炎表现。60%～70%的肉芽肿性多血管炎（granulomatosis with polyangiitis，GPA）患者是金黄色葡萄球菌的带菌者。川崎病的发生可能与金黄色葡萄球菌和链球菌感染有关。各种微生物通过T淋巴细胞Vβ链基因促发T、B淋巴细胞活化而导致血管炎。可以看出，不同的血管炎有不同的遗传基础并与环境中不同微生物相关。

（二）发病机制

发病机制与人体的天然免疫系统和特异免疫系统以及细胞免疫和体液免疫相关。中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞以及它们各自分泌的细胞因子都参与了血管炎的发病过程。

1. 抗中性粒细胞胞质抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody，ANCA）　是第一个被证实与原发性血管炎相关的自身抗体。ANCA的靶抗原为中性粒细胞胞质内各种成分：丝氨酸蛋白酶3（PR3）、髓过氧化物酶（MPO）、弹性蛋白酶、乳铁蛋白等，其中PR3和MPO是主要的靶抗原。

ANCA通过以下过程引起小血管的炎症：当中性粒细胞被外来或自身抗原攻击后，巨噬细胞所释放的细胞因子（TNF、IL-1）将其胞质内的靶抗原（PR3、MPO）转移到细胞膜表面，部分被中性粒细胞释放到细胞外，在黏附分子作用下附着于血管内皮细胞的表面，而形成的ANCA与之相结合，导致中性粒细胞脱颗粒、出现反应性氧分子、释放蛋白溶解酶等过程，使局部血管受到损害。因此，ANCA除是诊断小血管炎的标记外，尚参与了血管炎的发病。

2. 抗内皮细胞抗体（AECA）　AECA出现在多种血管炎，如大动脉炎（Takayasu arteritis，TA）、川崎病、GPA、显微镜下多血管炎等。它通过补体途径或抗体介导的细胞毒反应，导致内皮细胞持续或进一步损伤。

3. 免疫复合物　免疫复合物并非导致组织损伤的直接原因，而是始动因素。相关的抗原抗体免疫复合物在血管壁的沉积引起炎症反应，如冷球蛋白血症、过敏性紫癜等。

【病理】

血管炎的基本病理改变是：①血管壁各种炎细胞浸润，包括中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等。除嗜酸性肉芽肿性多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）外，嗜酸性粒细胞浸润很少见。②管壁的弹力层和平滑肌层受损形成动脉瘤和血管的扩张，这种病变见于累及带肌层动脉的血管炎。③管壁各层纤维素样增生和内皮细胞增生可造成血管腔狭窄。在各个血管炎，其血管病理改变有重叠性。上述病理改变往往不出现在所有同样大小的血管，即使在同一受累的血管，其病变也常呈节段性，这些都影响了病理活检的诊断和鉴别诊断的准确性。免疫荧光检查可为诊断提供一定的帮助。

【诊断】

血管炎诊断较困难，需根据临床表现、实验室检查、病理活检及影像学资料等综合判断，以确定血管炎的类型及病变范围。

（一）临床表现

血管炎的临床表现主要取决于受累血管的类型和大小，常复杂多样、多脏器受累且无特异性。常见的共同的临床表现包括全身症状如乏力、发热、体重减轻，各种皮疹，关节及肌肉疼痛等，累及肺脏、肾脏、胃肠道、神经系统等常出现相应的临床表现。感染性心内膜炎、纤维肌性结构不良、动脉粥样硬化和非血管炎性栓塞（抗磷脂综合征、弥漫性血管内凝血、胆固醇栓塞及肿

笔记

瘤性栓塞)等疾病的临床表现可酷似系统性血管炎,要注意加以鉴别。

(二)特殊检查

1. ANCA ANCA与小血管炎相关,如c-ANCA与GPA相关,p-ANCA与MPA和EGPA相关等。在中、大血管炎中极少有ANCA阳性。因此有学者将GPA、MPA、EGPA统称为ANCA相关性血管炎。

临床测定ANCA的方法有两种:一为间接免疫荧光法,另一为酶联免疫吸附试验(ELISA)。前者如中性粒细胞胞质呈荧光阳性则称为c-ANCA阳性,如中性粒细胞的细胞核周围呈荧光阳性,则为p-ANCA阳性。c-ANCA阳性者在ELISA法测定时往往呈PR3抗体阳性,即PR3-ANCA阳性。p-ANCA阳性者在ELISA法测定时往往呈MPO抗体阳性,即MPO-ANCA阳性。

2. AECA AECA参与多种疾病的发病,尤以与血管炎的关系密切。在GPA中,AECA滴度的消长与疾病活动性相关;在川崎病中,AECA可作为标记抗体,具有诊断意义。

3. 病理 受累组织的活检是血管炎得以确诊的"金标准"。在病理标本中能找到血管壁或周围炎症性改变及特点,如受累血管大小、种类;血管病理性质:肉芽肿样、坏死性、栓塞性等;免疫荧光镜检所示管壁免疫复合物种类等,这些对血管炎的鉴别诊断也有极大帮助。然而,未见阳性发现的组织活检不能排除血管炎的可能。

4. 血管造影 对大、中血管病变者有极大帮助,也是了解病变范围最确切可靠的方法。肠系膜动脉或其他中动脉的动脉瘤等血管炎的特征对诊断PAN可提供有力的证据。

5. 血管彩色多普勒 是一种非创伤性检查,宜于检查较浅表血管管腔的狭窄和管壁状况,且可在病程中进行随诊、比较。其不足之处是其准确性不如血管造影,且与检查者的经验有关。

6. CT、MRI 随着影像学技术的发展,血管CT、MRI对诊断血管炎可以提供很好的帮助。

【治疗原则】

血管炎的治疗原则是早期诊断、早期治疗。糖皮质激素是血管炎的基础治疗,其剂量及用法因血管炎病变部位而异。凡有肾、肺、心脏及其他重要脏器受累者,除糖皮质激素外,还应及早加用免疫抑制剂。免疫抑制剂中最常用的为环磷酰胺(cyclophosphamide, cytoxan, CTX),疗效较明确,唯不良反应多且严重,应用过程中必须密切监测患者的血常规、肝功能、性腺功能等。其他常用免疫抑制剂有甲氨蝶呤、环孢素、硫唑嘌呤、麦考酚吗乙酯等。急性期和危重者可进行血浆置换、免疫吸附、静脉注射大剂量免疫球蛋白。近年来,利妥昔单抗(rituximab)应用于ANCA相关血管炎取得了一定的疗效。TNF-α拮抗剂如英夫利昔单抗也有应用于系统性血管炎治疗的报道,其疗效还有待进一步的研究证实。

【预后】

血管炎病的预后与受累血管的大小、种类、部位有关。重要器官的小动脉或微动脉受累者预后差。早期诊治是改善预后的关键。

第二节 大动脉炎

大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)是指累及主动脉及其主要分支的慢性非特异性炎症引起的不同部位动脉狭窄或闭塞,少数也可引起动脉扩张或动脉瘤,出现相应部位缺血表现。历史上有不同的病名描述本病,如无脉症、主动脉弓综合征、高安病等。

本病好发于亚洲、中东地区,西欧与北美少见。发病年龄多为5~45岁,约90%患者在30岁以内发病,多见于年轻女性。

本病病因未明,多认为与遗传因素、内分泌异常、感染(链球菌、结核分枝杆菌、病毒等)后机体发生免疫功能紊乱以及细胞因子的炎症反应有关。

笔记

【病理】

基本病变呈急性渗出、慢性非特异性炎症和肉芽肿表现。主要累及弹力动脉，如主动脉及其主要分支、肺动脉，冠状动脉等。约84%的患者病变侵及2支以上动脉，以主动脉分支起始部较显著，从动脉中层及外膜开始波及内膜的全层动脉壁病变，呈节段性而不规则的增生和纤维化，受累动脉管腔有不同程度狭窄或闭塞，偶合并血栓形成。部分动脉壁弹力纤维和平滑肌断裂，动脉壁变薄，使该处动脉局限性扩张或形成动脉瘤。

【临床表现】

起病时可有全身不适、易疲劳、发热、食欲不振、多汗、体重下降等全身症状和血管狭窄或闭塞后导致的组织或器官缺血症状。根据受累动脉的不同，临床常见类型如下。

（一）头臂动脉型（主动脉弓综合征）

颈动脉和椎动脉狭窄引起头部不同程度缺血，表现头晕、眩晕、头痛、视物昏花、咀嚼无力等，患者可反复晕厥、抽搐、失语、偏瘫。上肢缺血可出现单侧或双侧上肢无力、发凉、酸痛、麻木。体格检查可发现颈动脉、桡动脉、肱动脉搏动减弱或消失，颈部、锁骨上、下窝可闻及血管杂音。

（二）胸腹主动脉型

由于下肢缺血出现双下肢无力、发凉、酸痛、易疲劳和间歇性跛行等。肾动脉开口处狭窄，因肾缺血而出现高血压、头痛、头晕。体格检查可于背部、腹部闻及血管杂音，下肢血压低于上肢血压。

（三）广泛型

具有上述两种类型的表现与相应体征。

（四）肺动脉型

上述三型约50%的病例可同时合并肺动脉受累，尚未见单纯肺动脉受累者。临床可见心悸、气短，肺动脉瓣区可闻及杂音和第二心音亢进，晚期可并发肺动脉高压。

（五）其他

累及冠状动脉开口处，可出现心绞痛，甚至心肌梗死。累及肠系膜动脉可有腹痛等腹部症状。

【辅助检查】

（一）实验室检查

可见血沉快，C反应蛋白增高，抗“O”增高，白细胞高，α_1、α_2及γ球蛋白增高等，但特异性差。AECA及抗主动脉抗体阳性对诊断有一定帮助。

（二）胸部X线检查

可见轻度左心室扩大，升主动脉扩张、膨隆，降主动脉内收、不光滑等。

（三）眼底检查

眼组织对缺血反应敏感，因血管狭窄头部供血减少，可出现各种眼症状，尤其眼底变化最多见，如视网膜脉络膜炎，网膜、玻璃体积血，甚至可见典型高安病眼底改变（视盘周围动静脉花冠状吻合）。

（四）血管彩色多普勒超声

可探及主动脉及其主要分支狭窄、闭塞或瘤样扩张及血流速度改变等。

（五）特殊检查

可做动脉造影、数字减影血管造影（DSA）、磁共振血管造影（MRA）等检查以确定血管病变部位与程度。

【诊断】

1990年美国风湿病学会（ACR）关于大动脉炎分类标准如下：①发病年龄≤40；②肢体间歇

笔记

性跛行;③一侧或双侧肱动脉搏动减弱;④双上肢收缩压差>10mmHg;⑤一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉区闻及血管杂音;⑥动脉造影异常。符合上述6条中3条者可诊断本病,同时需除外先天性主动脉狭窄、肾动脉纤维肌性结构不良、动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎、贝赫切特病、PAN及胸廓出口综合征。

【治疗】

如有感染须积极控制感染。对活动期患者可用泼尼松(龙)1mg/kg/d,病情好转后递减,直至病情稳定,5~10mg/d维持。对单用糖皮质激素疗效不佳者可合用免疫抑制剂,常用甲氨蝶呤,其次可选用CTX、硫唑嘌呤、雷公藤总苷等。近年来有报道TNF-a拮抗剂如依那西普、英夫利昔单抗治疗大动脉炎,症状及炎性指标均有好转。对静止期患者,因重要血管狭窄、闭塞,影响脏器供血可考虑手术治疗,如介入治疗、人工血管重建术、内膜血栓清除术、肾切除术、血管搭桥术等。对症治疗可用周围血管扩张药、改善微循环药物、抗血小板药物、降压药等。

【预后】

本病多缓慢起病,多数患者预后良好。5年生存率为93.8%,10年生存率为90.9%,常见死亡原因为脑出血,其次为手术并发症、肾衰竭及心力衰竭。

第三节 巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis,GCA)又称颞动脉炎,是一种病因未明的中动脉与大动脉血管炎,常累及一个或多个颈动脉分支,尤其是颞动脉,典型表现呈颞侧头痛、间歇性下颌运动障碍和视力障碍三联征。本病多见于老年人,50岁以上人群发病率为0.49~27.3/10万人,患病率地区性差异甚大。女性发病明显高于男性,约为2~4:1。GCA多合并风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica,PMR),PMR也易发展成GCA。GCA是西方老年人最常见的血管炎。

【病理】

GCA主要累及起源于主动脉弓的分支动脉,颞浅动脉最常受累,其次是椎动脉、眼动脉及后睫状动脉。病理改变为肉芽肿性动脉炎,可见到血管壁全层的白细胞浸润,一般呈节段性或斑片状分布,常有内膜增生和内弹力层断裂。于中层与内膜交界处可见巨细胞,病变血管可见血栓形成,致使血管腔狭窄闭合。

【临床表现】

GCA发病年龄在50岁以上,起病多缓慢,有时突然发病,全身症状类似“流感”,可有发热、全身不适、疲劳、关节肌肉疼痛、体重减轻等。70%的患者表现为特异性头痛,一侧或双侧颞部头痛,头皮触痛,局部可有红斑,颞浅动脉增粗变硬,呈结节状,有压痛,偶尔枕后、颜面及耳后动脉亦可受累。30%的患者有头颈动脉缺血症状,表现为视力障碍、复视、眼肌麻痹,甚至失明,听力减退,眩晕,颞颌部间歇性运动障碍(长时间咀嚼或谈话时,患侧颞颌部明显疼痛、无力,休息后可消失)。15%的患者主动脉弓及其分支受累,可出现上肢缺血表现,麻木、无力、脉弱或无脉,血压降低或测不出,双上肢血压不等,颈部及锁骨上、下窝可闻及血管杂音。40%~60%的患者伴有PMR,大多数PMR可单独存在。PMR临床表现为颈部、肩胛带、骨盆带肌肉酸痛和晨僵,但肌压痛及肌力减弱不显著,肌活检、肌酶谱、肌电图均正常,有别于多发性肌炎。

【实验室检查】

血沉明显增快,可有贫血,C反应蛋白、碱性磷酸酶、血清IgG和补体水平升高。

【诊断】

50岁以上老年人一侧或双侧颞部头痛,颞浅动脉搏动减弱或消失,动脉增粗、变硬,活检为肉芽肿性动脉炎可确诊GCA。ACR 1990年GCA分类诊断标准为:①发病年龄≥50岁;②新近出现的头痛;③颞动脉有压痛,搏动减弱(非因动脉粥样硬化);④血沉≥50mm/h;⑤颞动脉活检

笔记

示血管炎，表现以单个核细胞为主的浸润或肉芽肿性炎症，并且常有多核巨细胞。具备3条即可诊断GCA。

【治疗与预后】

本病对糖皮质激素反应十分敏感，泼尼松（龙）40～60mg/d，1周内症状可消失，1个月后逐渐减量到7.5～10mg/d，维持1～2年，大多数患者可完全缓解。本病预后良好。但激素减量过快易复发，有激素抵抗者可合并应用免疫抑制剂（如CTX、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等）。

第四节　结节性多动脉炎

结节性多动脉炎（polyarteritis nodosa，PAN）是一种累及中、小动脉的坏死性血管炎。迄今病因与发病机制不清，是一少见疾病。PAN可累及人体任何器官，但以皮肤、关节、外周神经、胃肠道和肾受累最为常见。

【病理】

一般表现为中、小动脉的局灶性全层坏死性血管炎，病变好发于血管分叉处。机体任何部位动脉均可受累，但却很少累及肺和脾动脉。急性期血管炎症损伤的特点主要表现为纤维素样坏死和多种炎症细胞浸润，正常血管壁结构被完全破坏，同时可见动脉瘤和血栓形成。

【临床表现】

PAN的临床表现多种多样，有的只表现为轻微的局限性病变，多数表现为严重的全身多器官受损，并迅速恶化，甚至死亡。

（一）全身症状

可有发热、周身不适，食欲减退，体重下降等。

（二）系统症状

随受累器官不同可出现相应的临床表现。

25%～52%的患者出现血管性紫癜、结节红斑样皮肤结节、网状青斑、远端指（趾）缺血或坏死及雷诺现象等。46%～63%的患者可有关节炎或关节痛、肌痛和间歇性跛行。36%～72%的患者有神经系统受累，以外周神经受累为主，偶有脑组织血管炎。外周神经炎表现为多发性单神经炎和多神经炎。根据受累的神经部位不同而出现不同症状，如肢体感觉异常、腕下垂、足下垂等。临床上有30%～60%的患者出现不同程度的肾损害，常表现为较严重的高血压及轻到中度的氮质血症。可出现轻、中度的蛋白尿和血尿，肾血管的病变可导致肾的多发性梗死，一般无肾小球肾炎表现。胃肠道表现常见腹痛、腹泻、恶心、呕吐、肠梗死和穿孔、胃肠道出血、肝功能异常等。心脏受累可有心脏扩大、心律失常、心绞痛，甚至可发生心肌梗死、心力衰竭。肺部很少受累。尸检发现80%的男性患者有附睾和睾丸受累，临床表现睾丸疼痛和硬结肿胀。

【辅助检查】

（一）实验室检查

一般无特异性，可见轻度贫血、白细胞轻度升高，尿液检查可见蛋白尿、血尿、管型尿，还可见血沉增快、C反应蛋白增高、白蛋白下降、球蛋白升高、ANCA阴性，部分病例HBsAg阳性。

（二）血管造影

常见有肾、肝、肠系膜及其他内脏器官的中、小动脉有微小动脉瘤形成和节段性狭窄。

（三）病理

在临床或动脉造影可疑病变部位进行病理活检，有助于诊断。

【诊断】

PAN初始临床表现各不相同，又缺少特征性表现，早期不易确诊。因此发现可疑病例应尽

笔记

早做病理活检和血管造影,进行综合分析、诊断。1990 年 ACR 的分类标准为:①体重下降:病初即有,无节食或其他因素;②网状青斑:四肢或躯干呈斑点及网状斑;③睾丸痛或触痛:并非由于感染、外伤或其他因素所致;④肌痛、无力或下肢触痛:弥漫性肌痛(不包括肩部、骨盆带肌)或肌无力,或小腿肌肉压痛;⑤单神经炎或多发性神经炎:单神经炎、多发性单神经炎或多神经炎的出现;⑥舒张压≥90mmHg:出现舒张压≥90mmHg 的高血压;⑦尿素氮或肌酐升高:血尿素氮≥14.3mmol/L 或血肌酐≥133μmol/L,非因脱水或阻塞所致;⑧乙型肝炎病毒:HBsAg 阳性或 HBsAb 阳性;⑨动脉造影异常:显示内脏动脉闭塞或动脉瘤,除外其他原因引起;⑩中小动脉活检:血管壁有中性粒细胞或中性粒细胞、单核细胞浸润。在 10 项中有 3 项阳性者即可诊断为 PAN,但应排除其他结缔组织病并发的血管炎。

【治疗】

糖皮质激素为治疗本病的首选药物,泼尼松每日 1mg/kg,病情缓解后逐渐减量维持。对糖皮质激素抵抗者或重症病例应联合使用 CTX 2mg/(kg·d)口服或静脉大剂量冲击治疗。巩固维持阶段可以应用硫唑嘌呤。对有 HBV 感染者不宜用 CTX,可用糖皮质激素合并抗病毒药治疗。可以考虑血浆置换治疗。

【预后】

PAN 预后取决于是否有内脏和中枢神经系统的受累及病变严重程度。未经治疗者预后差,其 5 年生存率<15%,多数患者死亡发生于疾病的第一年,若能积极合理治疗,10 年生存率可达 83%。

第五节　显微镜下多血管炎

显微镜下多血管炎(microscopic polyangitis,MPA)是一种主要累及小血管(小动脉、微小动脉、微小静脉和毛细血管)的系统性血管炎,常见受累器官为肾脏与肺,无或很少有免疫复合物沉积于血管壁。

【病理】

MPA 在组织病理学上表现为以小动脉、微小动脉、微小静脉和毛细血管受累为主,但也可有中、小动脉受累。主要表现为局灶性坏死性的全层血管炎,病变部位可见纤维素样坏死和中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞多种细胞的浸润。在肾的病变除有肾小血管的炎症改变外,主要表现为坏死性新月体肾小球肾炎,这是其特征性改变之一,因无免疫复合物沉积而不同于系统性红斑狼疮的肾病变。另一特征是肺毛细血管炎。

【临床表现】

本病平均发病年龄为 50 岁,男女之比为 1.8∶1。多数患者有全身症状如发热、关节痛、肌痛、皮疹、乏力、食欲减退和体重下降。约 78% 的患者有肾受累,常表现为镜下血尿和红细胞管型尿、蛋白尿,不经治疗急剧恶化可出现肾功能不全。约 50% 的患者肺受累,可见肺部浸润、结节等,表现为咯血,上呼吸道症状少见。有 57.6% 的患者神经系统受累,最常累及腓神经、桡神经、尺神经等,表现为受累神经分布区麻木和疼痛,继之发生运动障碍。

【实验室检查】

血常规检查可见贫血,白细胞总数和中性粒细胞可正常或增高,血小板增高。尿液检查见有镜下血尿、各种管型及蛋白尿。常出现肾功能异常。急性期血沉增快,C 反应蛋白增高,C3、C4 正常。84.6% 的患者 ANCA 阳性,大部分为 p-ANCA 阳性,少部分为 c-ANCA 阳性。

【诊断】

本病尚无统一的诊断标准,对不明原因发热或肺脏受累、肾脏受累的中老年患者应考虑 MPA 的诊断,应尽早进行 ANCA 检查及肾组织活检,有利于早期诊断。

笔记

【治疗与预后】

一般应首选糖皮质激素及 CTX 的联合治疗。其他治疗包括大剂量静脉免疫球蛋白治疗、免疫吸附等。本病预后取决于肾衰竭程度，文献报告 5 年生存率 38% ~80%，引起死亡的主要原因为感染、肾衰竭和肺出血。

第六节　嗜酸性肉芽肿性多血管炎

嗜酸性肉芽肿性多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）是以过敏性哮喘、嗜酸性粒细胞增多、发热和全身性肉芽肿血管炎为特征的疾病，原来称为变应性肉芽肿血管炎、Churg-Strauss 综合征，其病理特点是坏死性血管炎，组织中有嗜酸性粒细胞浸润和结缔组织肉芽肿形成。本病较少见，确切患病率不详。

【临床表现】

可发生于任何年龄，平均发病年龄为 44 岁，男女之比为 1.3∶1。疾病早期除发热、全身不适、体重减轻等全身症状外，较特异症状为呼吸道过敏反应（如过敏性鼻炎、鼻窦炎、支气管哮喘等）；其次为血管炎表现，如皮肤瘀斑、紫癜或溃疡；周围神经病变如单神经或多神经病变；腹部器官缺血或梗死所致腹痛、腹泻、腹部包块。胃肠道、尿道或前列腺可见嗜酸性粒细胞肉芽肿，肾损害较轻。心脏表现如心包积液、心肌病及心肌梗死虽不常见，却占死亡原因的 50% 以上。

【实验室检查】

大部分患者均有外周血嗜酸性粒细胞增多，部分患者血清 IgE 升高，尿常规可有蛋白尿和红细胞管型。约 2/3 的患者 ANCA 阳性，且多为 p-ANCA。X 线检查可见一过性片状或结节性肺浸润或弥漫性间质性病变。病变组织活检多见坏死性微小肉芽肿，常伴有嗜酸性粒细胞浸润。

【诊断】

成人如出现变应性鼻炎和哮喘、嗜酸性粒细胞增多及脏器受累者应考虑 EGPA 的诊断。1990 年 ACR EGPA 分类标准为：①哮喘；②外周血嗜酸性粒细胞增多，>10%；③单发或多发性神经病变；④游走性或一过性肺浸润；⑤鼻窦病变；⑥血管外嗜酸性粒细胞浸润。凡具备上述 4 条或 4 条以上者可诊断。应注意与 PAN、白细胞破碎性血管炎、GPA、慢性嗜酸粒细胞性肺炎等鉴别。

【治疗与预后】

治疗首选糖皮质激素。大剂量糖皮质激素 1 ~2mg/(kg·d)的应用使本病预后明显改善，5 年生存率从 25% 上升至 50% 以上。病情较重或合并主要器官功能受损者可联合使用糖皮质激素和免疫抑制剂如 CTX、硫唑嘌呤等。EGPA 主要死于充血性心力衰竭和心肌梗死。哮喘频繁发作及全身血管炎进展迅速者预后不佳。

第七节　肉芽肿性多血管炎

肉芽肿性多血管炎（granulomatosis with polyangiitis，GPA）原来称为韦格纳肉芽肿（Wegener granulomatosis，WG），是一种坏死性肉芽肿性血管炎，病变累及全身小动脉、静脉及毛细血管，上、下呼吸道及肾最常受累。

本病病因未明，其发病率为每年 0.4/10 万人，任何年龄均可发病，30 ~50 岁多见，男女比 1.6∶1，早期病变有时只局限于上呼吸道某一部位，常易误诊。

【临床表现】

（一）早期表现

为全身性非特异性症状，如发热、全身不适、体重减轻、关节痛和肌痛等。

笔记

（二）特异性表现

1. 上呼吸道 70%以上患者的上呼吸道最先受累，表现为慢性鼻炎、鼻窦炎，症状有鼻塞、鼻窦部疼痛、脓性或血性鼻腔分泌物。病情加重时可见鼻咽部溃疡、鼻咽部骨与软骨破坏引起鼻中隔或软腭穿孔，甚至“鞍鼻”畸形。气管受累常导致气管狭窄。

2. 肺 肺病变见于70% ~80%的患者，可致咳嗽、咯血、胸痛和呼吸困难，约34%的患者出现迁移性或多发性肺病变，X线检查可见中下肺野结节和浸润，有的呈空洞，亦可见胸腔积液，肺功能检查示肺活量和弥散功能下降。

3. 肾脏 约70% ~80%的患者在病程中出现不同程度的肾小球肾炎，表现为血尿、蛋白尿、细胞管型，重者可因进行性肾病变导致肾衰竭。

4. 其他 ①眼病变(52%)：眶部血管炎表现为结膜炎、角膜溃疡、巩膜炎、葡萄膜炎及视神经病变，15% ~20%的患者眼球突出；②可因咽鼓管阻塞致中耳炎，可见脓性分泌物，神经性耳聋和传导障碍；③皮肤病变(46%)：可见紫癜、溃疡、疱疹和皮下结节等；④心脏受累(8%)：可见心包炎、心肌炎和冠状动脉炎；⑤病程中约25% ~50%的患者可出现神经系统损害，表现为单神经炎、末梢神经炎、癫痫发作或精神异常。

【辅助检查】

（一）实验室检查

血沉增快、C反应蛋白增高、白细胞升高、轻度贫血、轻度高免疫球蛋白血症、RF低度阳性等均为非特异性改变。在典型病例(上、下呼吸道肉芽肿血管炎伴肾小球肾炎)中大约90%为c-ANCA阳性，而缺乏肾病变者阳性率降至70%，病情缓解时c-ANCA滴度下降或转阴。其他血管炎及结缔组织病c-ANCA阳性率甚低，因此该抗体可作为本病诊断与治疗观察的重要参考指标。

（二）组织病理

鼻窦及鼻病变组织活检示坏死性肉芽肿和(或)血管炎。血管炎类型可多种多样，常呈节段性坏死性血管炎，病变累及小动脉、细动脉、小静脉、毛细血管及其周围组织。肾活检示局灶性节段坏死性肾小球肾炎，皮肤活检示白细胞破碎性血管炎。

【诊断】

对临床表现有上、下呼吸道病变与肾小球肾炎三联征者，实验室检查c-ANCA阳性，组织病理检查呈坏死性肉芽肿炎者可确诊。但有时只有二联征或仅局限某一部位病变，组织病理不典型或不能进行活检时，则诊断有一定困难。

ACR的1990年GPA分类诊断标准为：①鼻或口腔炎症：痛或无痛性口腔溃疡、脓性或血性鼻分泌物；②胸部X线异常：胸片示结节、固定浸润灶或空洞；③尿沉渣异常：镜下血尿(>5个红细胞/HP)或红细胞管型；④病理：动脉壁、动脉周围或血管外部区域有肉芽肿炎症。有2项阳性即可诊断GPA。

【治疗与预后】

对轻型或局限型早期病例可单用糖皮质激素治疗，若疗效不佳应尽早使用CTX。对有肾受累或下呼吸道病变者，开始治疗即应联合应用糖皮质激素与CTX。泼尼松(龙)1 ~2mg/(kg · d)，至少用药4周，症状缓解后逐渐减量维持。对危重症可用大剂量甲泼尼龙冲击治疗。CTX是治疗本病首选的免疫抑制剂，常用剂量为2mg/(kg · d)，口服或静脉注射。对CTX不能耐受者可选用甲氨蝶呤，每周一次，每次15 ~25mg，维持至病情缓解。对上述治疗效果不佳者可试用环孢素、硫唑嘌呤、麦考酚吗乙酯、雷公藤总苷等。也可以考虑应用生物制剂如利妥昔单抗等。

因为早期诊断，合理治疗，已使本病预后有了明显改观，80%的患者存活时间已超过5年。若延误诊断，未经合理治疗者，死亡率仍很高。

笔记

（张志毅）

第八节　贝赫切特病

贝赫切特病(Behcet disease,BD)也称白塞病,是1937年土耳其Behcet教授首先描述的一种以口腔和外阴溃疡、眼炎及皮肤损害为临床特征,并累及多个系统的慢性疾病。病情呈反复发作和缓解的交替过程,部分患者因眼炎遗有视力障碍,除少数因内脏受损死亡外,大部分患者的预后良好。

本病根据其内脏系统的损害不同而分为血管型、神经型、胃肠型等。血管型指有大、中动脉和(或)静脉受累者;神经型指有中枢或周围神经受累者;胃肠型指有胃肠道溃疡、出血、穿孔等。

【流行病学】

本病有较强的地区性分布,多见于地中海沿岸国家、中国、朝鲜、日本。各地区的患病率(每10万人口)大致如下:土耳其(北部)100~370,伊朗15,中国北方110,美国6.6,英国0.6。本病男性发病略高于女性。我国则以女性略占多数,但男性患者中眼葡萄膜炎和内脏受累较女性高3~4倍。

【病因和发病机制】

不明确,可能与遗传因素及病原体感染有关。

【病理】

在皮肤黏膜、视网膜、脑、肺等受累部位可以见到血管炎改变。血管周有炎症细胞浸润,严重者有血管壁坏死,大、中、小、微血管(动、静脉)均可受累,出现管腔狭窄和动脉瘤样改变。

【临床表现】

(一)基本症状

1. 口腔溃疡　每年发作至少3次,发作期间在颊黏膜、舌缘、唇、软腭等处出现不止一个的痛性红色小结,继以溃疡形成,溃疡直径一般为2~3mm。有的以疱疹起病,约7~14天后自行消退,不留瘢痕。亦有持续数周不愈最后遗有瘢痕,溃疡此起彼伏。本症状见于98%以上的患者,且是本病的首发症状,是诊断本病最基本而必需的症状。

2. 外阴溃疡　与口腔溃疡性状基本相似,只是出现的次数较少,数目亦少。常出现在女性患者的大、小阴唇,其次为阴道,在男性则多见于阴囊和阴茎,也可以出现在会阴或肛门周围,见于约80%的患者。

3. 皮肤病变　呈结节性红斑、假性毛囊炎、痤疮样毛囊炎、浅表栓塞性静脉炎等不同表现。其中以结节性红斑最为常见且具有特异性,见于70%的患者,多见于下肢的膝以下部位,对称性,每个至少像铜板样大,表面呈红色的浸润性皮下结节,有压痛,分批出现,逐渐扩大,7~14天后其表面色泽转为暗红,有的可自行消退,仅在皮面留有色素沉着,很少破溃。

另一种皮疹为带脓头或不带脓头的毛囊炎,见于30%的患者,面、颈部多见,有时躯干、四肢亦有。这种皮疹和痤疮样皮疹很难与正常人青春期或服用糖皮质激素后出现的痤疮鉴别,故易被忽视。针刺后或小的皮肤损伤后出现反应也是BD一种较特异的皮肤反应。栓塞性浅静脉炎常在下肢见到,急性期在静脉部位出现条形红肿、压痛,急性期后可以扪及索条状静脉。

4. 眼炎　最常见的眼部病变是葡萄膜炎,视网膜血管炎可造成视网膜炎,眼炎的反复发作可致视力障碍甚至失明。男性合并眼炎的明显多于女性患者,尤其是年轻男性发病率更高,且多发生在起病后的两年内。前葡萄膜炎即虹膜睫状体炎伴或不伴前房积脓,对视力影响较轻。视网膜炎使视神经萎缩,致视力下降。眼炎可先后累及双侧,出现眼炎4年后50%以上的患者都有较严重的视力障碍。

(二)系统性症状

除上述基本症状外,部分患者因局部血管炎可引起内脏系统的病变,系统病变大多出现在

笔记

基本症状之后。

1. 消化道 出现在许多发作期患者，按症状出现的频率最多见腹痛并以右下腹痛为常见，伴有局部压痛和反跳痛，其次为恶心、呕吐、腹胀、纳差、腹泻、吞咽困难等。消化道的基本病变是多发性溃疡，可见于自食管至降结肠的任一部位，其发生率可高达50%。重者合并溃疡出血、肠麻痹、肠穿孔、腹膜炎、瘘管形成、食管狭窄等并发症，甚至可因此死亡。

2. 神经系统 见于20%的患者，除个别外都在基本症状出现后的数月到数年内出现。脑、脊髓的任何部位都可因小血管炎而受损，临床表现随其受累部位的不同而不同。患者多发病急骤，根据其症状可分为脑膜脑炎、脑干损害、良性颅内高压、脊髓损害、周围神经系统损害等类型。腰椎穿刺，脑脊液压力增高，检查约80%有轻度白细胞增高，单核细胞、多核细胞各占一半，33%～65%有蛋白的升高，葡萄糖多在正常范围。脑CT对诊断有一定的帮助，脑磁共振检查对小病灶更为灵敏。神经病变的复发率和死亡率都很高，约77%的患者经治疗病情缓解，但仍遗有后遗症，死亡多出现在神经系统发病后的1～2年内。

3. 心血管 本病血管病变所指的是大、中血管病变，见于10%的患者。

（1）大、中动脉炎：不论是体循环抑或是肺循环的动脉受累后可出现狭窄和动脉瘤，甚至在同一血管这两种病变节段性交替出现，大动脉受累较中动脉更为常见。

（2）大、中静脉炎：本病静脉受累的特点是除管壁炎症外尚有明显的血栓形成。大静脉炎主要表现为上、下腔静脉的狭窄和梗阻，在梗阻的远端组织出现水肿，并有相应表现。中静脉的血栓性静脉炎多见于四肢、尤其是下肢，亦见于脑静脉。

（3）心脏：心脏受累不多。可出现主动脉瓣关闭不全、二尖瓣狭窄和关闭不全。亦有房室传导阻滞、心肌梗死、心包积液出现。

4. 关节炎 关节痛见于30%～50%的患者，表现为单个关节或少数关节的痛、肿，甚至活动受限。其中以膝关节受累最多见。大多数仅表现为一过性的关节痛，可反复发作并自限。偶尔可在X线上表现出关节骨面有穿凿样破坏，很少有关节畸形。

5. 肺 并发肺部病变者较少见。肺的小动脉炎引起小动脉瘤或局部血管的栓塞而出现咯血、胸痛、气短、肺栓塞等症状。咯血量大者可致命。有肺栓塞者多预后不良。约4%～5%的患者可以出现肺间质病变。

6. 泌尿系统 表现为血尿、蛋白尿，均不严重，多为一过性，多不影响肾功能。膀胱镜检查在膀胱黏膜发现多发性溃疡。

7. 附睾炎 约见于4.5%的患者。可以累及双侧或单侧，表现为附睾肿大、疼痛和压痛。

8. 其他症状 有部分患者在疾病活动时发热，以低热多见。

（三）实验室检查

BD无特异血清学检查。其抗核抗体谱、ANCA、抗磷脂抗体均无异常。补体水平及循环免疫复合物亦系正常，仅有时有轻度球蛋白增高，血沉轻至中度增快。PPD试验约40%强阳性。

（四）针刺反应

这是本病目前唯一的特异性较强的试验。它的做法是消毒皮肤后用无菌针头在前臂屈面的中部刺入皮内然后退出，48小时后观察针头刺入处的皮肤反应，局部若有红丘疹或红丘疹伴有白疱疹则视为阳性结果。同时进行多部位的针刺试验时，有的出现阳性结果，但有的却为阴性。患者在接受静脉穿刺检查或肌内注射治疗时，也往往出现针刺阳性反应。静脉穿刺出现阳性率高于皮内穿刺。

【诊断】

本病的诊断标准如下：有下述5项中3项或3项以上者可诊为本病。

1. 反复口腔溃疡 指每年至少有3次肯定的口腔溃疡出现，并有下述4项症状中的任何两项相继或同时出现者。

笔记

2. **反复外阴溃疡** 经医师确诊或本人确有把握的外阴溃疡或瘢痕。

3. **眼炎** 包括前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、视网膜血管炎、裂隙灯下的玻璃体内有细胞出现。

4. **皮肤病变** 包括有结节性红斑,假性毛囊炎,丘疹性脓疱疹,未用过糖皮质激素、非青春期者而出现的痤疮样结节。

5. 针刺试验呈阳性结果。

其他与本病密切相关并有利于本病诊断的症状有:关节炎/关节痛、皮下栓塞性静脉炎、深静脉血栓、动脉血栓或动脉瘤、中枢神经病变、消化道溃疡、附睾炎、阳性家族史。

因本病的口腔溃疡、关节炎、血管炎可在多种结缔组织病出现,有时会造成鉴别诊断上的困难,如反应性关节炎、Steven-Johnson 综合征和系统性红斑狼疮等都可以出现本病 5 个基本症状中的几个。即使是单纯的口腔溃疡有时亦与本病早期很难鉴别,因此详细病史和分析至关重要。

【治疗】

治疗可分为对症治疗、眼炎和血管炎治疗。

(一) 对症治疗

根据患者的不同临床症状而应用不同的药物。

1. **非甾体抗炎药** 主要对关节炎的炎症有效。

2. **秋水仙碱** 对有关节病变及结节性红斑者可能有效,有时对口腔溃疡者也有一定疗效。剂量为 0.5mg,每日 3 次。

3. **糖皮质激素制剂的局部应用** ①口腔溃疡者可涂抹软膏,可使早期溃疡停止进展或减轻炎症性疼痛;②眼药水或眼药膏对轻型的前葡萄膜炎有一定的疗效。

4. **沙利度胺** 对黏膜溃疡、特别是口腔黏膜溃疡有较好的疗效,每日剂量 25 ~ 100mg,有引起海豹胎畸形的不良反应。

(二) 内脏血管炎和眼炎的治疗

内脏系统的血管炎主要是应用糖皮质激素和免疫抑制剂,可根据病变部位和进展来选择药物的种类、剂量和途径。现将糖皮质激素和免疫抑制剂在本病中系统应用时的剂量和方法分述如表 8-7-2。服药期间必须根据临床表现而不断调整剂量,同时严密监测可能的不良反应。出现异常者应及时减量、停药或改用其他药物。

表 8-7-2 治疗贝赫切特病的药物用法和指征

药物	剂量	指征
糖皮质激素		
泼尼松(或泼尼松龙)	30 ~ 40mg/d 口服	眼炎、血管炎,大量口腔溃疡、外阴溃疡伴发热、消化道溃疡
甲泼尼龙	1000mg/d,静滴,连续 3 天	严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎
免疫抑制剂		
硫唑嘌呤	2 ~ 2.5mg/(kg · d)口服	眼炎、血管炎
甲氨蝶呤	每周 7.5 ~ 15mg 口服	眼炎、血管炎
环磷酰胺	1 ~ 2mg/(kg · d)或每月 1g 静滴	严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎
环孢素	3 ~ 5mg/(kg · d)	顽固性眼炎
雷公藤总苷	20mg,每日 3 次	眼炎、黏膜溃疡

笔记



（三）生物制剂

对于新发的后葡萄膜炎（单侧受累，视力<0.2；或双侧受累），或顽固的后葡萄膜炎、中枢神经系统受累、肠白塞、皮肤黏膜受累、关节炎，经常规治疗无效，可考虑使用肿瘤坏死因子拮抗剂。针对重要血管受累，生物制剂尚无足够循证医学证据。

（四）手术

有动脉瘤者应结合临床而予切除。

【预后】

大部分患者预后良好。然而有眼病者可以使视力严重下降，甚至失明。近年来经早期积极对眼炎进行治疗，并预防健侧眼的受累，使失明有所减少，但仍有部分患者遗有严重的视力障碍。

胃肠道受累后引起溃疡出血、穿孔、肠瘘、吸收不良、感染等都是严重的并发症，死亡率很高。有中枢神经系统病变者死亡率亦高，存活者往往有严重的后遗症。大、中动脉受累后因动脉瘤破裂、心肌梗死等而出现突然死亡者亦非罕见。

（张奉春）

笔记



第八章　特发性炎症性肌病

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis,IIM)是一组病因未明的以四肢近端肌无力为主的骨骼肌非化脓性炎症性疾病。包括多发性肌炎(polymyositis,PM)、皮肌炎(dermatomyositis,DM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis,IBM)、非特异性肌炎和免疫介导的坏死性肌病等。国外报道发病率为0.5～8.4/10万人,其发病年龄有两个高峰,即10～15岁和45～60岁。我国尚无确切流行病学资料。

【病因】

本病病因未明,目前多认为是在某些遗传易感个体中,感染与非感染环境因素所诱发,由免疫介导的一组疾病。

（一）遗传因素

研究发现,具有HLA-DR3的人患炎症性肌病的风险高,抗Jo-1抗体阳性的患者均有HLA-DR52,包涵体肌炎可能与HLA-DR、DR6和DQ1关系更密切。IIM还可能与其他非HLA免疫反应基因(如细胞因子及其受体,包括TNF-α、白细胞介素-1,TNF受体-1等)、补体C4、C2等有关。

（二）病毒感染

动物模型发现了病毒在IIM中的作用。给新生的瑞士鼠注射柯萨奇病毒B1或给成熟的BALB/C鼠注射心肌炎病毒221A,可产生剂量依赖的PM模型。患者在感染了细小核糖核酸病毒后,可逐渐发生慢性肌炎。

（三）免疫异常

IIM患者体内可检测到高水平的自身抗体,如肌炎特异性抗体(myositis specific antibody,MSA),其中Jo-1抗体最常见。PM/DM常伴发其他自身免疫病,如桥本甲状腺炎、突眼性甲状腺肿、重症肌无力、1型糖尿病、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮、系统性硬化病等。

【病理学】

IIM的病理特点为肌纤维肿胀,横纹消失,肌浆透明化,肌纤维膜细胞核增多,肌组织内炎症细胞浸润,以淋巴细胞为主,巨噬细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞也可出现。PM和DM免疫病理不同,细胞免疫在PM的发病中起主要作用,典型的浸润细胞为$CD8^+$ T细胞,常聚集于肌纤维周围的肌内膜区,体液免疫在DM发病中起更大作用,主要为B细胞和$CD4^+$ T细胞浸润肌束膜、肌外膜和血管周围,肌束周围的萎缩更常见于DM。皮肤病理改变无显著特异性,主要表现为表皮轻度棘层增厚或萎缩,基底细胞液化变性。

【临床表现】

多发性肌炎和皮肌炎的主要临床表现是对称性四肢近端肌无力。常隐袭起病,病情于数周、数月甚至数年发展至高峰。全身症状可有发热、关节肿痛、乏力、厌食和体重减轻。

（一）骨骼肌受累

近端肢体肌无力为其主要临床表现,有些患者伴有自发性肌痛与肌肉压痛,骨盆带肌受累时出现髋周及大腿无力,难以蹲下或起立,肩胛带肌群受累时双臂难以上举,半数发生颈部肌肉无力,1/4的患者可见吞咽困难,四肢远端肌群受累者少见,眼肌及面部肌肉几乎不受影响。

（二）皮肤受累

皮疹可出现在肌炎之前、同时或之后,皮疹与肌肉受累程度常不平行。典型皮疹包括以上眼睑为中心的眶周水肿性紫红色斑;四肢肘、膝关节伸侧面和内踝附近、掌指关节、指间关节伸面紫红色丘疹,逐渐融合成斑片,有毛细血管扩张、色素减退,上覆细小鳞屑,称Gottron征;颈前

笔记

及上胸部"V"字形红色皮疹;肩颈后皮疹(披肩征);部分患者双手外侧掌面皮肤出现角化、裂纹,皮肤粗糙脱屑,如同技术工人的手,称"技工手"。此外,甲根皱襞可见不规则增厚,毛细血管扩张性红斑,其上常见瘀点。本病皮疹通常无瘙痒及疼痛,缓解期皮疹可完全消失或遗留皮肤萎缩、色素沉着或脱失、毛细血管扩张或皮下钙化,皮疹多为暂时性,但可反复发作。此型约占IIM的35%。

(三)其他

可出现肺脏受累,如间质性肺炎、肺纤维化、吸入性肺炎等;累及心脏可出现无症状性心电图改变,心律失常甚至继发于心肌炎的心力衰竭;少数可累及肾脏,出现蛋白尿、血尿、肾衰竭等。PM/DM可伴发恶性肿瘤,以DM为多,可先于恶性肿瘤1~2年出现,也可同时或晚于肿瘤发生。发病年龄越高,伴发肿瘤机会越大,常见肿瘤是肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃肠道癌和淋巴瘤。PM/DM可与系统性红斑狼疮、系统性硬化病或类风湿关节炎同时存在。

包涵体肌炎多见于中老年人,起病隐袭,进展缓慢,四肢远、近端肌肉均可累及,多为无痛性,可表现为局限性、远端、非对称性肌无力,通常腱反射减弱或消失,可有心血管受累,以高血压为最常见。20%患者出现吞咽困难,随着肌无力的加重,常伴有肌萎缩,肌电图呈神经或神经肌肉混合改变。特征性病理变化是肌细胞质和(或)核内嗜碱性包涵体和镶边空泡纤维,电镜下显示肌纤维内有管状细丝或淀粉样细丝包涵体。

【辅助检查】

(一)一般检查

血常规可见白细胞增高,血沉增快,血肌酸增高,肌酐下降,血清肌红蛋白增高,尿肌酸排泄增多。

(二)血清肌酶谱

肌酸激酶(creatine kinase,CK)、醛缩酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶增高,尤以CK升高最敏感。CK可以用来判断病情的进展情况和治疗效果,但是与肌无力的严重性并不完全平行。由于这些酶也广泛存在于肝、心脏、肾等脏器中,因此对肌炎诊断虽然敏感性高,但特异性不强。

(三)自身抗体

大部分患者抗核抗体阳性,部分患者类风湿因子阳性。近年研究发现了一类肌炎特异性抗体:①抗氨酰tRNA合成酶抗体(抗Jo-1、EJ、PL-12、PL-7和OJ抗体等):其中检出率较高的为抗Jo-1抗体。此类抗体阳性者常表现为肺间质病变、关节炎、"技工手"和雷诺现象,称之为"抗合成酶综合征"。②抗SRP抗体:抗SRP抗体阳性的患者常表现为急性发作的严重肌炎,且常伴有心脏受累,可无皮肤症状,肺间质病变少见,关节炎与雷诺现象极少见,对激素反应不佳。此抗体阳性虽对PM更具特异性,但敏感性很差。③抗Mi-2抗体:是对DM特异的抗体,此抗体阳性者95%可见皮疹,但少见肺间质病变,预后较好。

(四)肌电图

可早期发现肌源性病变,对肌源性和神经性损害有鉴别诊断价值。本病约90%病例出现肌电图异常,典型肌电图呈肌源性损害:表现为低波幅,短程多相波;插入(电极)性激惹增强,表现为正锐波,自发性纤颤波;自发性、杂乱、高频放电。

(五)肌活检

肌活检病理在PM/DM的诊断和鉴别诊断中占重要地位。约2/3的病例呈典型肌炎病理改变;另1/3的病例肌活检呈非典型变化,甚至正常。免疫病理学检查有利于进一步诊断。

【诊断】

目前诊断PM/DM大多仍采用1975年Bohan/Peter的诊断标准:①对称性四肢近端肌无力;②肌酶谱升高;③肌电图示肌源性改变;④肌活检异常;⑤皮肤特征性表现。前4条具备3条加

第5条为确诊皮肌炎。仅具备前4条为确诊多发性肌炎。前4条具备2条加第5条为“很可能皮肌炎”。具备前4条中3条为“很可能多发性肌炎”。前4条中1条加第5条为“可能皮肌炎”。仅具备前4条中2条者为“可能多发性肌炎”。在诊断前应排除肌营养不良、肉芽肿性肌炎、感染、横纹肌溶解、代谢性疾病、内分泌疾病、重症肌无力、药物和毒物诱导的肌病症状等。

临床及活组织检查证实有皮肌炎皮肤改变，但临床及实验室检查无肌炎证据，称为无肌病性皮肌炎。可能是疾病早期，或“只有皮肤改变阶段”，或是一种亚临床类型皮肌炎。

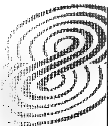
【治疗】

治疗应遵循个体化原则，治疗开始前应对患者的临床表现进行全面评估。治疗用药首选糖皮质激素，一般可口服泼尼松（龙）1～2mg/(kg·d)，经治1～4周病情即可见改善，缓慢减量，常需一年以上，约90%的病例病情明显改善，部分患者可完全缓解，但易复发。对重症者可用甲泼尼龙静滴，对糖皮质激素反应不佳者可加用甲氨蝶呤每周5～25mg，口服、肌注或静注；或加用硫唑嘌呤每日2～3mg/kg，重症患者免疫抑制剂可以联合应用；环磷酰胺有一定疗效，但远期疗效及肺间质病变者疗效不肯定。皮肤损害者可加用羟氯喹，对危重症可用大剂量免疫球蛋白静脉冲击治疗。近年来，生物制剂如CD20单抗等应用于少数病例并取得较好疗效，但还需要进一步临床验证。

重症患者应卧床休息，但应早期进行被动运动和功能训练，随着肌炎好转，应逐渐增加运动量，以促进肌力恢复。有心脏、肺受累者预后较差，应给以相应的治疗。

（张志毅）

笔记



第九章　系统性硬化病

系统性硬化病(systemic sclerosis,SSc)曾称硬皮病(scleroderma)、进行性系统性硬化,是一种原因不明,临床上以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征,也可影响内脏(心、肺和消化道等器官)的全身性疾病。

【流行病学】

本病呈世界性分布。患病率50~300/100万人口,发病率每年2.3~22.8/100万。发病高峰年龄30~50岁;儿童相对少见,女性多见,男女比例1:3~14。

【病因和发病机制】

(一)病因

一般认为与遗传易感性和环境因素等多因素有关。

1. 遗传　尚不肯定。有研究显示与HLA-Ⅱ类基因相关,如*HLA-DR*1、*DR*2、*DR*3、*DR*5、*DR*8、*DR*52等位基因和*HLA-DQA*2,尤其是与*HLA-DR*1相关性明显。

2. 环境因素　目前已经明确,一些化学物质,如长期接触聚氯乙烯、有机溶剂、环氧树脂、L-色氨酸、博来霉素、喷他佐辛等可诱发硬皮样皮肤改变与内脏纤维化。该病在煤矿、金矿和与硅石尘埃相接触的人群中发病率较高,这些都提示SSc的病因中,环境因素占有很重要地位。

3. 性别　本病育龄妇女发病率明显高于男性,故雌激素与本病发病可能有关。

4. 免疫异常　SSc存在广泛的免疫异常。移植物抗宿主病可诱发硬皮样改变,提示与免疫异常有关。近年的研究发现,提示病毒抗原与自身抗原的交叉反应促使本病的发生,因此可能与感染有关。

可见,本病可能是在遗传基础上反复慢性感染导致自身免疫性疾病,最后引起的结缔组织代谢及血管异常。

(二)发病机制

尚不清楚。目前认为是由于免疫系统功能失调,激活、分泌多种自身抗体、细胞因子等引起血管内皮细胞损伤和活化,进而刺激成纤维细胞合成胶原的功能异常,导致血管壁和组织的纤维化。

【病理】

受累组织广泛的血管病变、胶原增殖、纤维化,是本病的病理特点。①血管病变主要见于小动脉、微细动脉和毛细血管。由于血管壁内皮细胞和成纤维细胞增生,以致血管腔狭窄,血流淤滞,至晚期指(趾)血管数量明显减少。皮肤早期可见真皮层胶原纤维水肿与增生,有淋巴细胞、单核或(和)巨噬细胞、浆细胞和朗汉斯细胞散在浸润。②随着病情进展,水肿消退,胶原纤维明显增多,有许多突起伸入皮下组织使之与皮肤紧密粘连,表皮变薄,附件萎缩,小动脉玻璃样化。③心脏可见心肌纤维变性和间质纤维化,血管周围尤为明显。纤维化累及传导系统可引起房室传导障碍和心律失常。可见冠状动脉小血管壁增厚和心包纤维素样渗出。④肾损害表现为肾入球小动脉和叶间动脉内皮细胞增生以及血管壁的纤维性坏死,以致肾皮质缺血坏死。肾小球也可有病变。

【临床表现】

(一)早期表现

起病隐匿。约80%的患者首发症状为雷诺现象,可先于本病的其他表现(如关节炎、内脏受累)几个月甚至15年(大部分5年内)出现。

笔记

（二）皮肤

为本病标志性特点，呈对称性。一般先见于手指及面部，然后向躯干蔓延，下肢较少受累。典型皮肤病变一般经过三个时期：①肿胀期：皮肤病变呈非可凹性肿胀，有些患者可有皮肤红斑、皮肤瘙痒，手指肿胀像香肠一样，活动不灵活，手背肿胀，逐渐波及前臂。②硬化期：皮肤逐渐变厚、发硬，手指像被皮革裹住，皮肤不易被提起，两手不能握紧拳头。面部皮肤受损造成正常面纹消失，使面容刻板、鼻尖变小、鼻翼萎缩变软，嘴唇变薄、内收，口周有皱褶，张口度变小，称“面具脸”，为本病特征性表现之一。③萎缩期：经5～10年后进入萎缩期。皮肤萎缩，变得光滑但显得很薄，紧紧贴在皮下的骨面上，关节屈曲挛缩不能伸直，还可出现皮肤溃疡，不易愈合。受累皮肤可有色素沉着或色素脱失，头发毛囊处没有色素，形成黑白相间改变称“椒盐征”，也可有毛细血管扩张，皮下组织钙化。指端由于缺血导致指垫组织丧失，出现下陷、溃疡、瘢痕，指骨溶解、吸收。

（三）关节、肌肉

60%～80%的病例关节周围肌腱、筋膜、皮肤纤维化可引起关节疼痛。关节炎少见，只有少数病例出现侵蚀性关节炎。腕腱鞘纤维性增厚可表现为腕管综合征。晚期由于皮肤和腱鞘纤维化，发生挛缩而使关节僵直固定在畸形位置，关节屈曲处皮肤可发生溃疡。主要见于指间关节，但大关节也可发生。皮肤严重受累者常有肌无力，为失用性肌萎缩或累及肌肉，后者有以下两种类型：一为无或仅轻度肌酶升高，病理表现为肌纤维被纤维组织代替而无炎症细胞浸润；另一种则为典型多发性肌炎表现。

（四）胃肠道

约70%的患者出现消化道异常。食管受累最常见，表现为吞咽食物后有发噎感，以及烧心感、夜间胸骨后痛，这些均为食管下段功能失调、括约肌受损所致。反流性食管炎还可引起狭窄。胃部和肠道可出现毛细血管扩张，引起消化道出血。胃部扩张的黏膜下毛细血管在内镜下呈宽条带，被称为“西瓜胃”。十二指肠与空肠、结肠均可受累，因全胃肠低动力症，使蠕动缓慢、肠道扩张，肠道憩室，肠内容物淤滞，有利于细菌繁殖，导致吸收不良综合征。偶有憩室穿孔而出现急腹症，以及肛门括约肌受损而引起大便失禁。

（五）肺病

2/3以上的患者有肺部受累，是本病最主要的死亡原因。早期多数没有症状。最早出现的症状为活动后气短。最常见的肺部病变为肺间质纤维化，导致肺功能下降以至通气障碍。另一较为多见的病变是肺动脉高压，是由于肺动脉和微动脉内膜纤维化和中膜肥厚导致狭窄和闭塞造成。最终进展为右心衰竭。其预后非常差，平均生存期不到2年。肺间质纤维化多见于弥散型，而肺动脉高压则多见于CREST综合征中。

（六）心脏

包括心包、心肌、心传导系统病变，与心肌纤维化有关。最常见为缓慢发展的无症状心包积液，发生率约为16%～40%。心肌受损多见于弥漫皮肤型，表现为呼吸困难、心悸、心前区痛等。还可见不同程度的传导阻滞和心律失常。临床心肌炎和心包填塞不多见。有心肌病变者预后差。

（七）肾

肾脏损害提示预后不佳，应引起早期重视。多见于弥漫型的早期（起病4年内）。表现为蛋白尿、镜下血尿、高血压、内生肌酐清除率下降等。有时可突然出现急进性恶性高血压和（或）急性肾衰竭。上述两种情况均称为硬皮病肾危象（renal crisis），也是本病的主要死亡原因。

（八）其他

本病常伴眼干和（或）口干症状。神经系统受累多见于局限型，包括三叉神经痛、腕管综合征、周围神经病等。本病与胆汁性肝硬化及自身免疫性肝炎密切相关。约半数出现抗甲状腺抗

笔记

体,可伴甲状腺功能低下及甲状腺纤维化。

【分型】

SSc 根据皮肤受累情况,可分为四种亚型。

(一) 弥漫皮肤型 SSc(diffuse cutaneous systemic sclerosis)

特点为皮肤纤维化除累及肢体远端和近端、面部和颈部外,尚累及胸部和腹部皮肤。本型病情进展快,预后较差,10 年生存率 50% 左右。多伴有内脏病变。抗 Scl-70 抗体阳性率高,抗着丝点抗体(ACA)少见。

(二) 局限皮肤型 SSc(limited cutaneous systemic sclerosis)

特点为皮肤病变局限于肘(膝)的远端,可有颜面和颈部受累。该型进展慢。CREST 综合征为本病的一种特殊类型,ACA 阳性率高,表现为软组织钙化(calcinosis)、雷诺现象(Raynaud phenomenon)、食管运动功能障碍(esophageal dysmotility)、硬指(sclerodactyly)及毛细血管扩张(telangiectasis)。

(三) 无硬化病的 SSc(systemic sclerosis sine scleroderma)

具有 SSc 的雷诺现象、特征性的内脏器官表现和血清学异常,但临床无皮肤硬化的表现。

(四) 硬皮病重叠综合征(scleroderma overlap syndrome)

上述三种情况中的任意一种与诊断明确的类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎/皮肌炎同时出现。

【实验室检查及影像学】

血沉正常或轻度升高,可有免疫球蛋白增高,90% 以上 ANA 阳性。抗拓扑异构酶 Ⅰ(Scl-70)抗体是本病的特异性抗体,见于 20% ~56% 的病例。ACA 阳性多见于局限型,尤其在 CREST 综合征较多见。抗 Scl-70 阳性者较阴性者肺间质纤维化多见。抗核仁抗体阳性率约 30% ~40%,包括抗 RNA 聚合酶 Ⅰ/Ⅲ抗体、抗 PM-Scl 等。抗 RNP、抗 SSA 抗体亦时有出现,但抗 dsDNA 抗体阳性少见。

食管受累者吞钡透视可见食管蠕动减弱、消失,以至整个食管扩张或僵硬。肺间质纤维化的患者常规胸片显示蜂窝状变化,高分辨 CT 对早期病变最为敏感。无创性超声心动检查可发现早期肺动脉高压。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

根据雷诺现象、皮肤表现、特异性内脏受累以及特异性抗核抗体(抗 Scl-70 抗体和 ACA)等,诊断一般不难。1980 年美国风湿病学会制定的 SSc 分类诊断标准可供参考。

1. 主要指标 近端皮肤硬化:对称性手指及掌指(或跖趾)关节近端皮肤增厚、紧硬,不易提起。类似皮肤改变可同时累及肢体的全部、颜面、颈部和躯干。

2. 次要指标 ①指端硬化:硬皮改变仅限于手指;②指端凹陷性瘢痕或指垫变薄:由于缺血导致指尖有下陷区,或指垫消失;③双肺底纤维化:标准立位胸片双下肺出现网状条索、结节、密度增加,亦可呈弥漫斑点状或蜂窝状,并已确定不是由原发于肺部的疾病所致。

具备上述主要指标或≥2 个次要指标者,可诊断为 SSc。

(二) 鉴别诊断

1. 局部硬皮病 特点为皮肤界限清楚的斑片状(硬斑病)或条状(线状硬皮病)硬皮改变,主要见于四肢。累及皮肤和深部组织而无内脏和血清学改变。

2. 嗜酸性粒细胞性筋膜炎 多见于青年人,剧烈活动后发病。表现为四肢皮肤肿胀,绷紧并伴有肌肉压痛、松弛。无雷诺现象,无内脏病变,ANA 阴性,血嗜酸性粒细胞增加。皮肤活检也可鉴别。

笔记

3. 其他内脏损害性疾病 SSc 有内脏损害者(如消化道、呼吸系统等)应与神经性胃无力、

原发性肺纤维化、遗传性出血性毛细血管扩张症鉴别。

4. 其他 食用毒油或长期接触二氧化硅、聚氯乙烯、L-色氨酸等可发生硬皮样综合征。

【治疗】

本病尚无特效药物。早期治疗的目的在于阻止新的皮肤和脏器受累,而晚期治疗的目的在于改善已有的症状。应注意治疗的个体化。

1. 雷诺现象的治疗 戒烟,手足保暖。用药可参阅本篇第十章。

2. 糖皮质激素 可减轻早期或急性期皮肤水肿,但不能阻止皮肤的纤维化。对炎性肌病、间质性肺部疾病的炎症期有一定疗效;糖皮质激素与 SSc 肾危象的风险增加有关,应用时需仔细监测血压和肾功能。

3. 免疫抑制剂 主要用于合并脏器受累时。常用的有环孢素 A、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等,有报道甲氨蝶呤可改善早期弥漫型 SSc 的皮肤硬化,与糖皮质激素合并应用,常可提高疗效和减少糖皮质激素用量。

4. 传统的抗纤维化治疗 有 D-青霉胺,早期使用可能减轻硬皮、减少肾受累和肺间质纤维化。目前对其疗效还有质疑。其他如秋水仙碱、γ 干扰素等为试验性治疗。

5. 肺间质纤维化 早期可用糖皮质激素以抑制局部免疫反应,同时静脉用药或口服环磷酰胺,连续 2 年,可能有助于改善肺功能和肺间质病变。

6. 合并有肺动脉高压的一般治疗包括氧疗、利尿剂和强心剂以及抗凝。血管扩张剂有钙通道阻滞剂、前列环素及其类似物、内皮素-1 受体拮抗剂及 5 型磷酸二酯酶抑制剂等。内皮素-1 受体拮抗剂被推荐用于治疗 SSc 相关的肺动脉高压,是治疗心功能Ⅲ~Ⅳ级肺动脉高压首选治疗。

7. 肾危象用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗可能有效果。肾衰竭可行血液透析或腹膜透析治疗。即使患者已经开始透析治疗,仍应继续使用 ACEI。

8. 可用抗酸药以保护食管黏膜。对反流性食管炎要少食多餐,餐后取立位或半卧位。可服用质子泵抑制剂降低胃酸。如有吞咽困难、早饱等胃肠道运动功能障碍的表现,可应用促动力药物。营养不良者应积极补充蛋白质、维生素和微量元素。

9. 有肌肉、关节疼痛者可给予非甾体抗炎药。有肌炎者需用糖皮质激素,甚至加用免疫抑制药物。

【预后】

本病病变多,通常呈缓慢发展。局限型预后一般较好。弥漫型(尤其是年长者)由于肺、肾、心脏的损害容易导致死亡,故预后较差。

(曾小峰)

笔记



第十章 雷诺现象与雷诺病

雷诺现象(Raynaud phenomenon)是指因受寒冷或紧张的刺激后,肢端细动脉痉挛,使手指(足趾)皮肤突然出现苍白,相继出现皮肤变紫、变红,伴局部发冷、感觉异常和疼痛等短暂的临床现象。常反复发作,可以是原发的,即其中约半数患者病因不明,称为雷诺病(Raynaud disease);也可以是继发的,即出现于其他已明确诊断的疾病者,称为雷诺现象。

【病因和病理生理】

病因尚不明确。多有寒冷、情绪波动及其他诱发因素,发作好见于秋冬季节,患者多是20~40岁之间的女性。常仅仅是局部血管功能异常。Raynaud认为由交感神经活性过高所致。Lewis认为由动脉血管壁病变,导致末梢血管对寒冷、情绪压力等刺激出现过度的反应。目前认为前列腺素代谢、微循环和血管内皮细胞的功能异常是本病的病理生理基础之一。

【病理】

早期血管的组织学正常,严重病例动脉的内膜增厚,中层肥厚,小动脉内有血栓形成。由于末梢循环障碍,导致指腹萎缩,远端指骨吸收。严重者出现指尖溃疡、坏疽。

【临床表现】

本病可见于任何年龄,但以20~40岁多见,女性多于男性,起病一般缓慢。

雷诺现象典型发作可分3期:①缺血期:指早期,好发于手指、足趾远端皮肤,出现发作性苍白、僵冷,伴出汗、麻木或疼痛,多对称性自指端开始向手掌发展,但很少超过手腕;②缺氧期:受累部位继续缺血,毛细血管扩张淤血,皮肤发绀而呈紫色,皮温低,疼痛,此时自觉症状一般较轻;③充血期:一般保暖时自动发生。个别病例持续1小时以上。以上发作往往从某一手指开始,逐渐在其余手指出现类似症状。

多数病例只有手指发病,手指和足趾同时累及也不少见,足趾单独发作者偶见。雷诺现象严重者指端出现溃疡、坏疽或手指变短。耳廓、面颊、颏及鼻尖的雷诺现象较少见。发作间期可以没有症状。

【诊断和鉴别诊断】

诊断雷诺现象主要根据临床表现,诱因,肢体远端相继出现苍白、青紫及潮红的皮肤改变,无其他系统疾病可解释的典型病例不难诊断。非典型病例或患者描述不清楚者可借助如下辅助检查。

(一)激发试验

①冷水试验:将指(趾)浸于4℃左右的冷水中1分钟,可诱发上述典型症状发作。②握拳试验:两手握拳1.5分钟后,在弯曲状态下松开手指,也可出现上述症状。③将手指浸泡在10~15℃水中,全身裸露于寒冷的环境中更易激起发作。但激发试验阴性者不能除外雷诺现象和雷诺病。

(二)指动脉压力测定

如指动脉压力大于40mmHg,则提示动脉存在梗阻。

(三)指温恢复时间测定

浸入冰水20秒后,指温恢复正常的平均时间为5~10分钟。雷诺病与雷诺现象的恢复时间常超过20分钟。

(四)指动脉造影和低温(浸入冰水后)指动脉造影

可鉴别肢端动脉是否存在器质性改变。

笔记

雷诺现象应和手足发绀症鉴别:手足发绀症为四肢对称性发绀,指(趾)、腕、踝部皮肤持续性出现分布不均的蓝斑或发红,伴大量出汗和指(趾)厥冷。以下几点可供参考:雷诺现象肤色的变化是阵发性的,而手足发绀症为持续性;雷诺现象有典型的指尖苍白,而手足发绀症苍白不明显;雷诺现象只累及手指,手足发绀症则整个手、脚均累及;雷诺现象手掌皮肤一般是干的,手足发绀症手掌黏潮;另外,手足发绀症很少出现指尖萎缩和溃疡。

多种风湿病都可伴发雷诺现象,有些患者甚至在确诊前数年只有雷诺现象。常见出现雷诺现象的疾病有:

1. **结缔组织病** 系统性硬化病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎/多发性肌炎等。

2. **阻塞性动脉疾病** 四肢动脉粥样硬化、血栓性脉管炎、急性动脉阻塞等。

3. **原发性肺动脉高压**

4. **神经系统疾病** 脊髓空洞症、椎间盘疾病、脊髓肿瘤和脊髓灰质炎等。

5. **血液异常** 血中冷凝素增加、冷球蛋白血症、冷纤维蛋白原血症、骨髓增生性疾病、巨球蛋白血症等。

6. **职业性创伤** 如反复的振动性损害、锤击手综合征、电休克、冻伤等。

7. **吸烟和药物** 麦角衍生物,β受体拮抗药,铅、铊、砷中毒,避孕药等。

上述不同疾病雷诺现象的发生率差别很大。如系统性硬化病发生率达80%~90%,系统性红斑狼疮发生率约20%~40%。

【治疗】

应视病情而定。雷诺病轻者只需注意保暖严防冻伤,避免皮肤受损,避免精神紧张和过度劳累即可控制。患者必须停止吸烟。雷诺现象由震动引起者,应停止使用该工具。

反复发作或症状比较严重,但尚无指尖萎缩者,可加用钙通道阻滞剂。反复发作,伴指尖萎缩,但无开放性溃疡发生者,除用钙通道阻滞剂外,可加用影响交感神经活性的药物。反复发作且缺血严重、皮肤呈青色、指(趾)端开放性溃疡或坏死者,可静脉滴注血管扩张药前列腺素(PGE1和PGE2)3~5天。

不论雷诺病或雷诺现象,β-受体拮抗剂、可乐定和麦角制剂均为禁忌使用的药物。

交感神经节封闭或切除术可用于对药物治疗无效的严重病例,但长期疗效不肯定。

雷诺现象治疗取决于对基础疾病的认知和治疗,应积极治疗原发病。

【预后】

预后相对良好,约15%患者自然缓解,30%逐渐加重。长期持续动脉痉挛可致动脉器质性狭窄而不可逆,但极少(小于1%)需要截指(趾)。

(古洁若)

笔记



第十一章 骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis,OA)是一种以关节软骨损害为主,并累及整个关节组织的最常见的关节疾病,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害。表现为关节疼痛、僵硬、肥大及活动受限。本病好发于中老年人。曾称骨关节病、退行性关节病及肥大性关节炎。

【分类】

按有否明确病因,可分为特发性和继发性 OA;按关节分布可分为全身性 OA、手 OA、膝 OA、髋 OA 等;按是否伴有症状可分为症状性和无症状性(放射学)OA。本章主要讨论特发性症状性 OA。

【流行病学】

患病率和年龄、性别、民族以及地理因素有关。我国一项关于 OA 的"十五"攻关计划课题研究表明:全国 40 岁以上人群原发性 OA 患病率为 46.3%,男性患病率为 41.6%,女性患病率为 50.4%;60 岁人群比 40 岁人群的患病率高出一倍;该病的致残率高达 53%。黑人 OA 比白人多见,中国人髋关节 OA 患病率低于西方人。手 OA 女性多见,高龄男性髋关节受累多于女性。

【病因和发病机制】

(一)病因

可能与易感因素以及机械因素有关。

1. 一般易感因素 包括高龄、遗传、肥胖、性激素、骨密度、过度运动、吸烟以及存在其他疾病等。

2. 机械因素 如创伤、关节形态异常、长期从事反复使用某些关节的职业或剧烈的文体活动等导致特殊关节或部位生物力学异常。

(二)发病机制

OA 的发病是外界多种因素对易感个体作用的结果,生物机械学、生物化学、炎症基因突变及免疫学因素都参与了 OA 的发病过程。这些因素引发级联退行性反应,最终导致 OA 患者出现关节软骨的特征性改变,并影响到所有关节结构。可以认为 OA 是一组由不同病因和多种因素重叠引发的疾病。

【病理】

以关节软骨损害为主,还累及整个关节,包括软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害。

(一)关节软骨

软骨变性是 OA 最基本的病理改变。初起表现为局灶性软化,失去正常弹性,继而出现微小裂隙、粗糙、糜烂、溃疡,软骨大片脱落可致软骨下骨板裸露。镜检可见关节软骨渐进性结构紊乱和变性,软骨细胞减少,基质黏液样变,软骨撕裂或微纤维化,溃疡面可被结缔组织或纤维软骨覆盖及新生血管侵入,最终全层软骨消失。

(二)骨质改变

①软骨下骨的增厚和硬化;②关节边缘骨赘(osteophyte)形成;③关节附近骨囊肿。

(三)滑膜改变

滑膜炎一般为继发性,由滑膜细胞吞噬落入滑液的软骨小碎片引起。滑膜充血,血管增生,炎细胞浸润和广泛的纤维化,滑膜绒毛增厚,其内可有破碎的软骨和骨质,并可引起异物巨细胞反应。

笔记

【临床表现】

一般起病隐匿，进展缓慢。主要表现为关节及其周围疼痛、僵硬、关节骨性肥大和功能障碍。临床表现随累及关节而异。

（一）症状

1. 疼痛 疼痛、酸胀、不适是本病的主要症状，多发生于活动以后，休息可以缓解。随着病情进展，负重时疼痛加重。甚至休息时也可发生疼痛，夜间可痛醒。关节活动可因疼痛而受限，致使持物、行走和下蹲困难。由于软骨无神经支配，疼痛主要由关节其他结构受累引起。

2. 晨僵和黏着感 晨僵时间较短，一般不超过30分钟。关节胶化（articular gelling）指在晨起或久坐后，初站立时感觉关节不稳定，需站立片刻并缓慢活动一会儿才能迈步。

3. 其他症状 随着病情进展，可出现行走时失平衡，下蹲、下楼无力，不能持重、活动受限、关节挛曲。负重关节受累将导致关节在活动过程中突然打软。

（二）体征

1. 关节肿胀及畸形 因局部骨性肥大或渗出性滑膜炎引起，可伴局部温度增高、积液和滑膜肥厚，严重者可见关节畸形、半脱位等。

2. 压痛和被动痛 受累关节局部可有压痛，伴滑膜渗出时更加明显。有时虽无压痛，但被动运动时可发生疼痛。

3. 关节摩擦感 关节活动时触诊可感到粗糙的摩擦感，以膝关节多见，可能为软骨缺失和关节面欠光整所致。

4. 活动受限 由于骨赘、软骨丧失、关节周围肌肉痉挛以及关节破坏所致。另外，还可出现关节活动时的“绞锁现象”（可因关节内的游离体或漂浮的关节软骨碎片所致）。

（三）好发部位

1. 手 手OA多见于中、老年女性，以疼痛、压痛、骨性隆起或肥大，关节肿胀、晨僵、功能障碍或畸形为特点。远端指间关节最常累及，也可见于近端指间关节和第一腕掌关节。特征性表现为指间关节伸面内、外侧骨样肿大结节，位于远端指间关节者称Heberden结节，位于近端指间关节者称Bouchard结节，具遗传倾向，常母女均罹患。近端及远端指间关节水平样弯曲形成蛇样畸形。部分患者可出现屈曲或侧偏畸形。第一腕掌关节因骨质增生可出现“方形手”。

2. 膝 膝OA早期以疼痛和僵硬为主，单侧或双侧交替，多发生于上下楼时。体格检查可见关节肿胀、压痛、骨摩擦感以及膝内翻畸形等。少数患者关节周围肌肉萎缩，多为失用性。

3. 髋 髋关节OA多见于年长者，男性患病率较高。主要症状为隐匿发生的疼痛，可放射至臀外侧、腹股沟、大腿内侧，有时可集中于膝而忽略真正病变部位。体格检查可见不同程度的活动受限和跛行。

4. 足 足OA以第一跖趾关节最常见。症状可因穿过紧的鞋子而加重。跗骨关节也可累及。部分可出现关节红、肿、热、痛，类似痛风表现，但疼痛程度较痛风为轻。体征可见骨性肥大和外翻。

5. 脊柱 脊柱OA以颈、腰段多见。表现为局部疼痛、僵硬，久坐或久站后加重。疼痛可向臀部或下肢放射。

（1）颈椎OA：最多见于第5颈椎。颈项疼痛、僵硬主要由骨突关节引起。脊神经根受压可出现上臂放射痛，脊髓受压可引起肢体无力和麻痹，椎动脉受压可致眩晕、耳鸣以至复视、构音和吞咽障碍。

（2）腰椎OA：多见于第3至第5腰椎。骨突关节受累可引起腰痛。椎间盘病可引起腰、臀疼痛并放射至下肢。压迫马尾神经可引起括约肌功能障碍，压迫脊髓可引起截瘫。

6. 其他部位 肩锁关节、颞下颌关节、肘关节也可累及。

笔记

（四）OA的特殊类型

1. 全身性OA 多见于中年以上女性，有明显家族聚集倾向。典型表现累及多个指间关节，有Heberden结节和Bouchard结节，还同时存在上述至少三个部位如膝、髋、脊柱的累及，关节功能预后良好。此型OA之所以被列为特殊类型，乃因除上述临床表现外，还与HLA-A1、B8等遗传基因相关。

2. 侵蚀性炎症性OA 主要累及指间关节，有疼痛和压痛，可发生冻胶样囊肿，有明显的炎症表现。放射学检查可见明显的骨侵蚀。

3. 弥漫性特发性骨肥厚（diffuse idiopathic skeletal hyperostosis，DISH） 以脊椎边缘骨桥形成及外周关节骨赘形成为特征，多见于老年人。与HLA-B27不相关。

4. 快速进展性OA 多见于髋关节，疼痛剧烈。学者认为6个月内关节间隙减少2mm或以上者即可诊断。

【实验室与影像学检查】

无特异的实验室指标。血沉、C反应蛋白大多正常或轻度升高，RF和自身抗体阴性。关节液黄色，黏度正常，凝固试验阳性，白细胞数低于2×10^6/L、葡萄糖含量很少低于血糖水平之半。

放射学检查对本病诊断十分重要，典型X线表现为受累关节软骨下骨质硬化、囊变，关节边缘骨赘形成，受累关节间隙狭窄。磁共振显像能显示早期软骨病变，半月板、韧带等关节结构的异常，有利于早期诊断。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

OA一般依据临床表现和X线检查，并排除其他炎症性关节疾病而诊断。美国风湿病学会提出了关于手、膝和髋OA的分类标准，见表8-11-1，表8-11-2和表8-11-3。

表8-11-1 手OA分类标准（1990年）

临床标准：具有手疼痛、酸痛和晨僵并具备以下4项中至少3项可诊断手OA
（1）10个指定关节中硬性组织肥大≥2个
（2）远端指间关节硬性组织肥大≥2个
（3）掌指关节肿胀少于3个
（4）以上10个指定的指关节中关节畸形≥1个
（10个指定关节是指双侧第2、3指远端和近端指间关节及第1腕掌关节）

表8-11-2 膝OA分类标准（1986年）

1. 临床标准：具有膝痛并具备以下6项中至少3项可诊断膝OA
（1）年龄≥50岁
（2）晨僵<30分钟
（3）骨摩擦感
（4）骨压痛
（5）骨性肥大
（6）膝触之不热
2. 临床加放射学标准：具有膝痛和骨赘并具备以下3项中至少1项可诊断膝OA
（1）年龄≥40岁
（2）晨僵<30分钟
（3）骨摩擦感

表8-11-3 髋OA分类标准（1991年）

临床加放射学标准：具有髋痛并具备以下3项中至少2项可诊断髋OA
血沉≤20mm/h
X线示股骨头和（或）髋臼骨赘
X线示髋关节间隙狭窄［上部、轴向和（或）内侧］

笔记

（二）鉴别诊断

手和膝 OA 应与类风湿关节炎、银屑病关节炎、假性痛风等鉴别；髋 OA 应与髋关节结核、股骨头无菌性坏死鉴别。脊柱 OA 应与脊柱关节病鉴别。

【治疗】

治疗的目的在于缓解疼痛，阻止和延缓疾病的进展，保护关节功能，改善生活质量。治疗方案应个体化，根据不同情况指导患者进行非药物治疗和药物治疗。

（一）非药物治疗

非药物治疗包括患者教育和自我调理，如正确的生活方式和饮食习惯，适当的医疗锻炼、减肥、理疗、针灸等。

（二）药物治疗

药物治疗包括控制症状药物、改善病情药物及软骨保护剂。

1. 控制症状药物 轻症可短期使用一般镇痛剂作为首选药物，如对乙酰氨基酚，每次0.5g，口服，每日3～4次，每日最大剂量不超过4g。主要不良反应有胃肠道症状和肝毒性。NSAIDs既有止痛作用又有抗炎作用，是最常用的一类控制 OA 症状的药物。应使用最低有效剂量，短疗程，药物种类及剂量的选择应个体化。其主要不良反应有胃肠道症状、肾或肝功能损害、可增加心血管不良事件发生的风险。具体药物应用参见本篇第三章。对于急性疼痛发作的患者，当对乙酰氨基酚及 NSAIDs 不能充分缓解疼痛或有用药禁忌时，可考虑用弱阿片类药物，这类药物耐受性较好而成瘾性小，如曲马多等。应避免全身使用糖皮质激素，但对于急性发作的剧烈疼痛、夜间痛、关节积液的严重病例，激素关节内注射能迅速缓解症状，疗效持续数周至数月，但在同一关节不应反复注射，注射间隔时间不应短于3个月。局部外用 NSAIDs 制剂和（或）辣椒碱乳剂，可减轻关节疼痛，不良反应小。

2. 改善病情药物及软骨保护剂 此类药物具有抗炎、止痛、降低基质金属蛋白酶、胶原酶等活性、保护关节软骨，延缓 OA 发展的作用。但目前尚未有公认的理想的药物，常用药物如透明质酸、氨基葡萄糖、硫酸软骨素、双醋瑞因等可能有一定的作用。

透明质酸（hyaluronic acid）关节内注射，有较长时间的缓解症状和改善功能的作用，主要用于膝关节，尤其适用于 X 线表现轻度至中度的病例。

其他如氨基葡萄糖（glucosamine）可改善关节软骨的代谢，缓解 OA 疼痛症状，改善关节功能。可作为早、中期骨关节炎的治疗选择，对关节软骨严重磨损的终末期骨关节炎患者则疗效不佳。硫酸软骨素 A（chondroitin sulfate A）也有一定疗效。临床研究证实氨基葡萄糖与硫酸软骨素联用起协同作用。但也有研究认为氨基葡萄糖与硫酸软骨素的疗效与安慰剂相似，故在本病治疗中的地位尚需进一步认识。

双醋瑞因是白细胞介素-1 抑制剂，可抑制软骨降解、促进软骨合成并抑制滑膜炎症，能有效地改善骨关节炎的症状，减轻疼痛，改善关节功能。还可延缓 OA 病程的进展，具有结构调节作用。

3. 其他有希望的治疗 OA 的药物 其他有希望的治疗 OA 的药物包括多西环素、鳄梨大豆未皂化物、雷尼酸锶、双膦酸盐、降钙素以及维生素 A、维生素 C、维生素 D、维生素 E 等，需进一步临床研究证实。

（三）手术治疗

手术治疗主要用于功能严重障碍者。

【预后】

该病有一定的致残率。在美国，OA 是导致50岁以上男性工作能力丧失的第二位原因（仅次于缺血性心脏病），也是中年以上人群丧失劳动能力、生活不能自理的主要原因。我国尚无大规模的流行病学调查数据。

（郑　毅）

笔记



第十二章 痛 风

痛风(gout)是单钠尿酸盐(monosodium urate)沉积于骨关节、肾脏和皮下等部位,引发的急、慢性炎症和组织损伤,与嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关,属于代谢性风湿病范畴。

【分类】

分为原发性和继发性两大类。原发性痛风由遗传因素和环境因素共同致病,大多数为尿酸排泄障碍,少数为尿酸生成增多。具有一定的家族易感性,除极少数是先天性嘌呤代谢酶缺陷外,绝大多数病因未明,常与肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压、动脉硬化和冠心病等聚集发生。继发性痛风主要由于肾脏疾病致尿酸排泄减少,骨髓增生性疾病及放疗致尿酸生成增多,某些药物抑制尿酸的排泄等多种原因所致。

【流行病学】

痛风见于世界各地区,我国痛风的患病率约为0.34%～2.84%,较以前明显升高,可能与生活方式和饮食结构的改变有关。

【病因和发病机制】

病因和发病机制不清。

(一)高尿酸血症的形成

见第七篇第二十六章。

(二)痛风的发生

临床上5%～15%高尿酸血症患者发展为痛风,表现为痛风性关节炎、痛风肾和痛风石等,确切原因不清。痛风患者常有阳性家族史,属多基因遗传缺陷。

急性关节炎是由于尿酸盐结晶沉积引起的炎症反应,因尿酸盐结晶可趋化白细胞,故在关节滑囊内尿酸盐沉积处可见白细胞显著增加并吞噬尿酸盐,然后释放白三烯B4(LTB4)和糖蛋白等化学趋化因子;单核细胞受尿酸盐刺激后可释放白介素1(IL-1)。长期尿酸盐结晶沉积招致单核细胞、上皮细胞和巨大细胞浸润,形成异物结节即痛风石。痛风性肾病是痛风特征性的病理变化之一,表现为肾髓质和锥体内有小的白色针状物沉积,周围有白细胞和巨噬细胞浸润。

【临床表现】

临床多见于40岁以上的男性,女性多在更年期后发病,近年发病有年轻化趋势。常有家族遗传史。

(一)无症状期

仅有波动性或持续性高尿酸血症,从血尿酸增高至症状出现的时间可达数年,有些可终身不出现症状,但随年龄增长,痛风的患病率增加,并与高尿酸血症的水平和持续时间有关。

(二)急性关节炎期

常有以下特点:①多在午夜或清晨突然起病,关节剧痛,呈撕裂样、刀割样或咬噬样,难以忍受;数小时内出现受累关节的红、肿、热、痛和功能障碍;②单侧第1跖趾关节最常见,其余为趾、踝、膝、腕、指、肘关节;③发作常呈自限性,多于数天或2周内自行缓解,受累关节局部皮肤脱屑和瘙痒;④可伴高尿酸血症,但部分患者急性发作时血尿酸水平正常;⑤关节液或皮下痛风石抽吸物中发现双折光的针形尿酸盐结晶是确诊本病的依据;⑥秋水仙碱可以迅速缓解关节症状;⑦可有发热等。常见的发病诱因有受寒、劳累、饮酒、高蛋白高嘌呤饮食、外伤、手术、感染等。

笔记

（三）痛风石及慢性关节炎期

痛风石（tophi）是痛风的特征性临床表现，典型部位在耳廓，也常见于反复发作的关节周围，以及鹰嘴、跟腱、髌骨滑囊等处。外观为隆起的大小不一的黄白色赘生物，表面菲薄，破溃后排出白色粉状或糊状物经久不愈，但较少继发感染。关节内大量沉积的痛风石可造成关节骨质破坏、关节周围组织纤维化、继发退行性改变等，临床表现为持续关节肿痛、压痛、畸形、关节功能障碍。

（四）肾脏

主要表现在两方面：

1. 痛风性肾病 起病隐匿，临床表现为尿浓缩功能下降，出现夜尿增多、低比重尿、低分子蛋白尿、白细胞尿、轻度血尿及管型等。晚期可致肾小球滤过功能下降，出现肾功能不全及高血压、水肿、贫血等。少数患者表现为急性肾衰竭，出现少尿或无尿，尿中可见大量尿酸晶体。

2. 尿酸性肾石病 约10% ~25%的痛风患者肾有尿酸结石。较小者呈沙砾状随尿排出，可无明显症状。较大者引起肾绞痛、血尿、排尿困难、肾积水、肾盂肾炎或肾周围炎等。纯尿酸结石能被X线透过而不显影，所以对尿路平片阴性而B超阳性的肾结石患者应常规检查血尿酸并分析结石的性质。

【实验室及其他检查】

（一）血尿酸测定

成年男性血尿酸值约为208 ~416μmol/L（3.5 ~7.0mg/dl），女性约为149 ~358μmol/L（2.5 ~6.0mg/dl），绝经后接近男性。血尿酸存在较大波动，应反复监测。

（二）尿尿酸测定

限制嘌呤饮食5天后，每日尿酸排出量超过3.57mmol（600mg），可认为尿酸生成增多。

（三）关节液或痛风石内容物检查

偏振光显微镜下可见双折光的针形尿酸盐结晶。

（四）X线检查

急性关节炎期可见非特征性软组织肿胀；慢性期或反复发作后可见软骨缘破坏，关节面不规则，特征性改变为穿凿样、虫蚀样圆形或弧形的骨质透亮缺损。

（五）电子计算机X线体层显像（CT）与磁共振显像（MRI）检查

CT扫描受累部位可见不均匀的斑点状高密度痛风石影像；MRI的T1和T2加权图像呈斑点状低信号。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

男性和绝经后女性血尿酸>420μmol/L（7.0mg/dl）、绝经前女性>358μmol/L（6.0mg/dl）可诊断为高尿酸血症。如出现特征性关节炎表现、尿路结石或肾绞痛发作，伴有高尿酸血症应考虑痛风，关节液穿刺或痛风石活检证实为尿酸盐结晶可作出诊断。急性关节炎期诊断有困难者，秋水仙碱试验性治疗有诊断意义。

急性痛风关节炎诊断多采用1997年美国风湿病学会（ACR）的分类标准（表8-12-1）。

（二）鉴别诊断

1. 继发性高尿酸血症或痛风 发生在其他疾病（如肾脏病、血液病等）过程中，或有明确的相关用药史及肿瘤放化疗史。

2. 关节炎 应与化脓性关节炎、创伤性关节炎、反应性关节炎、假性痛风相鉴别。

【预防和治疗】

痛风防治目的：①控制高尿酸血症，预防尿酸盐沉积；②迅速控制急性关节炎发作；③防止尿酸结石形成和肾功能损害。

笔记

表 8-12-1 1997 年 ACR 急性痛风关节炎分类标准

1. 关节液中有特异性尿酸盐结晶,或
2. 用化学方法或偏振光显微镜证实痛风石中含尿酸盐结晶,或
3. 具备以下 12 项(临床、实验室、X 线表现)中 6 项
(1) 急性关节炎发作>1 次
(2) 炎症反应在 1 天内达高峰
(3) 单关节炎发作
(4) 可见关节发红
(5) 第一跖趾关节疼痛或肿胀
(6) 单侧第一跖趾关节受累
(7) 单侧跗骨关节受累
(8) 可疑痛风石
(9) 高尿酸血症
(10) 不对称关节内肿胀(X 线证实)
(11) 无骨侵蚀的骨皮质下囊肿(X 线证实)
(12) 关节炎发作时关节液微生物培养阴性

(一) 非药物治疗

患者的教育、适当调整生活方式和饮食习惯是痛风长期治疗的基础。要避免高嘌呤饮食,保持理想体重,每日饮水应在 2000ml 以上。详见第七篇第二十六章高尿酸血症。

(二) 药物治疗

1. 急性痛风关节炎的治疗 以下三类药物均应及早、足量使用,见效后逐渐减停。急性发作期不进行降尿酸治疗,但已服用降尿酸药物者不需停用,以免引起血尿酸波动,导致发作时间延长或再次发作。

(1) 非甾类抗炎药(NSAIDs):各种 NSAIDs 均可有效缓解急性痛风症状,为急性痛风关节炎的一线用药。常用药物:①吲哚美辛,每次 50mg,每天 3 ~4 次;②双氯芬酸,每次 50mg,每天 2 ~3 次;③依托考昔(etoricoxib)120mg,每天 1 次。常见的不良反应是胃肠道溃疡及出血,心血管系统毒性反应。活动性消化性溃疡禁用,伴肾功能不全者慎用。

(2) 秋水仙碱(colchicine):是治疗急性发作的传统药物,因其药物毒性现已少用。一般首次剂量 1mg,以后每 1 ~2 小时 0.5mg,24 小时总量不超过 6mg。秋水仙碱不良反应较多,主要是严重的胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,也可引起骨髓抑制、肝细胞损害、过敏、神经毒性等,肾功能不全者减量使用。

(3) 糖皮质激素:治疗急性痛风有明显的疗效,通常用于不能耐受 NSAIDs 或秋水仙碱或肾功能不全者。可应用中小剂量的糖皮质激素,口服、肌注、静脉均可,如口服泼尼松 20 ~30mg/d。停药后症状易"反跳"。

2. 发作间歇期和慢性期的处理 治疗目的是维持血尿酸正常水平,治疗目标是使血尿酸<6mg/dl,以减少或清除体内沉积的单钠尿酸盐晶体。使用降尿酸药物的指征是:急性痛风复发、多关节受累、出现痛风石、慢性痛风石性关节炎、受累关节出现影像学改变以及并发尿酸性肾石病等。目前临床应用的降尿酸药物主要有抑制尿酸生成药和促进尿酸排泄药两类,均应在急性发作缓解 2 周后小剂量开始,逐渐加量,根据血尿酸的目标水平调整至最小有效剂量并长期甚至终身维持。仅在单一药物疗效不好、血尿酸明显升高、痛风石大量形成时可合用两类降尿酸药物。其他药物有碱性药物等。详见第七篇第二十六章高尿酸血症。

在开始使用降尿酸药物时,可服用 NSAIDs 2 ~4 周,以预防急性关节炎复发。

3. 伴发疾病的治疗 痛风常伴发代谢综合征中的一种或数种,如高血压、高脂血症、肥胖症、2 型糖尿病等。这些疾病的存在增加了痛风发生的危险。因此在痛风治疗的同时,应积极治

笔记

疗相关的伴发疾病。在治疗这些疾病的药物中有些兼具弱的降血尿酸作用,值得选用,但不主张单独用于痛风的治疗,如降脂药非诺贝特、阿托伐他汀等以及降压药氯沙坦及氨氯地平等。

4. 无症状高尿酸血症的处理原则　详见第七篇第二十六章高尿酸血症。

(三) 手术治疗

必要时可选择剔除痛风石,对残毁关节进行矫形等手术治疗。

【预后】

痛风是一种终身性疾病,慢性期病变可致关节残毁,严重影响患者生活质量;伴发高血压、糖尿病或其他肾病者,肾功能不全的风险增加,并可危及生命。

(郑　毅)

笔记



第十三章　骨质疏松症

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量(bone mass)降低和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。按病因可分为原发性和继发性两类。继发性 OP 的原发病因明确,常由内分泌代谢疾病(如性腺功能减退症、甲亢、甲旁亢、库欣综合征、1 型糖尿病等)或全身性疾病引起。Ⅰ型原发性 OP 即绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMOP),发生于绝经后女性。Ⅱ型原发性 OP 即老年性 OP,见于老年人。本章主要介绍原发性 OP 中的 PMOP。

【病因和危险因素】

正常成熟骨的代谢主要以骨重建(bone remodeling)形式进行。更年期后,男性的骨密度(BMD)下降速率一般慢于女性,因为后者除增龄外,还有雌激素缺乏因素的参与。凡使骨吸收增加和(或)骨形成减少的因素都会导致骨丢失和骨质量下降,脆性增加,直至发生骨折。

(一)骨吸收因素

1. 性激素缺乏　雌激素缺乏使破骨细胞功能增强,骨丢失加速,这是 PMOP 的主要病因;而雄激素缺乏在老年性 OP 的发病中起了重要作用。

2. 活性维生素 D 缺乏和 PTH 增高　由于高龄和肾功能减退等原因致肠钙吸收和 $1,25(OH)_2D_3$生成减少,PTH 呈代偿性分泌增多,导致骨转换率加速和骨丢失。

3. 细胞因子表达紊乱　骨组织的 IL-1、IL-6 和 TNF 增高,而护骨素(osteoprotegerin,OPG)减少,导致破骨细胞活性增强和骨吸收。

(二)骨形成因素

1. 峰值骨量降低　青春发育期是人体骨量增加最快的时期,约在 30 岁左右达到峰值骨量(PBM)。PBM 主要由遗传因素决定,并与种族、骨折家族史、瘦高身材等临床表象,以及发育、营养和生活方式等相关联。性成熟障碍致 PBM 降低,成年后发生 OP 的可能性增加,发病年龄提前。PBM 后,OP 的发生主要取决于骨丢失的量和速度。

2. 骨重建功能衰退　可能是老年性 OP 的重要发病原因。成骨细胞的功能与活性缺陷导致骨形成不足和骨丢失。

(三)骨质量下降

骨质量主要与遗传因素有关,包括骨的几何形态、矿化程度、微损伤累积、骨矿物质与骨基质的理化与生物学特性等。骨质量下降导致骨脆性和骨折风险增高。

(四)不良的生活方式和生活环境

OP 和 OP 性骨折的危险因素很多,如高龄、吸烟、制动、体力活动过少、酗酒、跌倒、长期卧床、长期服用糖皮质激素、光照减少、钙和维生素 D 摄入不足等。蛋白质摄入不足、营养不良和肌肉功能减退是老年性 OP 的重要原因。危险因素越多,发生 OP 和 OP 性骨折的几率越大。

【临床表现】

(一)骨痛和肌无力

轻者无症状,仅在 X 线摄片或 BMD 测量时被发现。较重患者常诉腰背疼痛、乏力或全身骨痛。骨痛通常为弥漫性,无固定部位,检查不能发现压痛区(点)。乏力常于劳累或活动后加重,负重能力下降或不能负重。四肢骨折或髋部骨折时肢体活动明显受限,局部疼痛加重,有畸形或骨折阳性体征。

笔记

（二）骨折

常因轻微活动、创伤、弯腰、负重、挤压或摔倒后发生骨折。多发部位为脊柱、髋部和前臂，其他部位亦可发生，如肋骨、盆骨、肱骨，甚至锁骨和胸骨等。脊柱压缩性骨折多见于 PMOP 患者，可单发或多发，有或无诱因，其突出表现为身材缩短；有时出现突发性腰痛，卧床而取被动体位。髋部骨折多在股骨颈部（股骨颈骨折），以老年性 OP 患者多见，通常于摔倒或挤压后发生。第一次骨折后，患者发生再次或反复骨折的几率明显增加。

（三）并发症

驼背和胸廓畸形者常伴胸闷、气短、呼吸困难，甚至发绀等表现。肺活量、肺最大换气量和心排血量下降，极易并发上呼吸道和肺部感染。髋部骨折者常因感染、心血管病或慢性衰竭而死亡；幸存者生活自理能力下降或丧失，长期卧床加重骨丢失，使骨折极难愈合。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 诊断线索 ①绝经后或双侧卵巢切除后女性；②不明原因的慢性腰背疼痛；③身材变矮或脊椎畸形；④脆性骨折史或脆性骨折家族史；⑤存在多种 OP 危险因素，如高龄、吸烟、制动、低体重、长期卧床、服用糖皮质激素等。

2. 诊断标准 详细的病史和体检是临床诊断的基本依据，但确诊有赖于 X 线照片检查或 BMD 测定，并确定是低骨量[低于同性别 PBM 的 1 个标准差（SD）以上但小于 2.5 个 SD]、OP（低于 PBM 的 2.5 个 SD 以上）或严重 OP（OP 伴一处或多处骨折）。OP 性骨折的诊断主要根据年龄、外伤骨折史、临床表现以及影像学检查确立。正、侧位 X 线片（必要时可加特殊位置片）确定骨折的部位、类型、移位方向和程度；CT 和 MRI 对椎体骨折和微细骨折有较大诊断价值；CT 三维成像能清晰显示关节内或关节周围骨折；MRI 对鉴别新鲜和陈旧性椎体骨折有较大意义。

3. 病因诊断 查找其病因（表 8-13-1），并对骨折几率作出预测。

4. 骨代谢转换率评价 一般根据骨代谢生化指标测定结果来判断骨转换状况。骨代谢生化指标分为骨形成指标和骨吸收指标两类，前者主要有血清骨源性碱性磷酸酶、骨钙素和 1 型胶原羧基前肽等；后者包括尿钙/尿肌酐比值、吡啶啉、脱氧吡啶啉和血抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP）等。

（二）鉴别诊断

1. 老年性 OP 与 PMOP 的鉴别 在排除继发性 OP 后，老年女性患者要考虑 PMOP、老年性 OP 或两者合并存在等可能，可根据既往病史、BMD 和骨代谢生化指标测定结果予以鉴别。

2. 内分泌性 OP 根据需要，选择必要的生化或特殊检查逐一排除。甲旁亢者的骨骼改变主要为纤维囊性骨炎，早期可仅表现为低骨量或 OP。测定血 PTH、血钙和血磷一般可予鉴别，如仍有困难可行特殊影像学检查或动态试验。其他内分泌疾病均因本身的原发病表现较明显，鉴别不难。

3. 血液系统疾病 血液系统肿瘤的骨损害有时可酷似原发性 OP 或甲旁亢，此时有赖于血 PTH、PTH 相关蛋白（PTHrP）和肿瘤特异标志物测定等进行鉴别。

4. 原发性或转移性骨肿瘤 转移性骨肿瘤（如肺癌、前列腺癌、胃肠癌等）或原发性骨肿瘤（如多发性骨髓瘤、骨肉瘤和软骨肉瘤等）的早期表现可酷似 OP。当临床高度怀疑为骨肿瘤时，可借助骨扫描或 MRI 明确诊断。

5. 结缔组织疾病 成骨不全的骨损害特征是骨脆性增加，多数是由于 I 型胶原基因突变所致。临床表现依缺陷的类型和程度而异，轻者可仅表现为 OP 而无明显骨折，必要时可借助特殊影像学检查或 I 型胶原基因突变分析予以鉴别。

笔记

表 8-13-1 骨质疏松症的分类

<table>
<tr><td colspan="2">1. 原发性 OP</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ⅰ型(绝经后骨质疏松症)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ⅱ型(老年性骨质疏松症)</td></tr>
<tr><td colspan="2">特发性青少年低骨量和骨质疏松症</td></tr>
<tr><td colspan="2">2. 继发性 OP</td></tr>
<tr><td>(1) 内分泌性
甲旁亢
库欣综合征
性腺功能减退症
甲亢
催乳素瘤和高催乳素血症
1 型糖尿病
生长激素缺乏症</td><td>(8) 药物
糖皮质激素
肝素
抗惊厥药
甲氨蝶呤、环孢素
LHRH 激动剂和 GnRH 拮抗剂
含铝抗酸药</td></tr>
<tr><td>(2) 血液病
浆细胞病(多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症)
系统性肥大细胞增多症
白血病和淋巴瘤
镰状细胞贫血和轻型珠蛋白生成障碍性贫血
戈谢(Gaucher)病
骨髓增生异常综合征</td><td>(9) 制动
(10) 肾脏疾病
慢性肾衰竭
肾小管性酸中毒</td></tr>
<tr><td>(3) 结缔组织病
(4) 成骨不全
(5) 骨肿瘤(原发性和转移性)
(6) Marfan 综合征
(7) 坏血病(维生素 C 缺乏症)</td><td>(11) 营养性疾病和胃肠疾病
吸收不良综合征
静脉营养支持(肠外营养)
胃切除术后
肝胆疾病
慢性低磷血症
(12) 其他
家族性自主神经功能障碍
反射性交感性营养不良症
(reflex sympathetic dystrophy)</td></tr>
</table>

6. 其他继发性 OP 见表 8-13-2。有时,原发性与继发性 OP 也可同时或先后存在,应予注意。

【治疗】

按我国的 OP 诊疗指南确定治疗病例。强调综合治疗、早期治疗和个体化治疗;治疗方案和疗程应根据疗效、费用和不良反应等因素确定。合适的治疗可减轻症状,改善预后,降低骨折发生率。

(一)一般治疗

1. 改善营养状况 补给足够的蛋白质有助于 OP 和 OP 性骨折的治疗,但伴有肾衰竭者要选用优质蛋白饮食,并适当限制其摄入量。多进富含异黄酮(isoflavone)类食物对保存骨量也有一定作用。

2. 补充钙剂和维生素 D 不论何种 OP 均应补充适量钙剂,使每日元素钙的总摄入量达 800～1200mg。除增加饮食钙含量外,尚可补充碳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙等制剂。同时补充维生素 D 400～600IU/d。非活性维生素 D 主要用于 OP 的预防,而活性维生素 D 可促进肠钙吸收,增加肾小管对钙的重吸收,抑制 PTH 分泌,故可用于各种 OP 的治疗。骨化三醇[1,25$(OH)_2D_3$,钙三醇]或阿法骨化醇的常用量为 0.25μg/d,应用期间要定期监测血钙、磷变化,防止发生高钙血症和高磷血症。

笔记

表 8-13-2　原发性与数种继发性骨质疏松症的鉴别

	原发性 OP	原发性甲旁亢	原发性甲旁减	肾性骨病	类固醇性骨质疏松症	佝偻病或骨软化
病因	未明	PTH 瘤或主细胞增生	PTH 缺乏	肾衰竭，肾小管性酸中毒	骨吸收↑，肠钙吸收↓	维生素 D 缺乏
主要骨损害	BMD↓	纤维囊性骨炎，BMD↓	BMD↓	BMD↓	BMD↓，无菌性骨坏死	骨质软化，骨畸形，BMD↓
血 PTH	→(↑)	↑↑	↓↓	↑↑	↓	↑↑
血钙	→	↑	↓	↓(→)	→	↓(→)
血磷	→	↓	↑	↑↑	→	↓(→)
血骨钙素	↑(→)	↑	→	↑	→(↑)	→
血 $1,25(OH)_2D_3$	→(↓)	↑	↓	↓	↓	↓↓
尿吡啶啉/Cr	↑	↑	↓	↑	↑	→(↑)
尿钙/Cr	↑(→)	↑	↓	↑(→)	↑	↓
尿磷/Cr	→	↑↑	↓	↓	→	→(↑)
尿羟脯氨酸/Cr	↑(→)	↑(→)	↓	↑	↑	→
肠钙吸收	↓	↑↑	↓	→(↑)	↓	↓

注：↑表示升高；→表示无变化；↓表示下降；Cr 表示肌酐

3. 加强运动　多从事户外活动，加强负重锻炼，增强应变能力，减少骨折意外的发生。运动的类型、方式和量应根据患者的具体情况而定。需氧运动和负重锻炼的重点应放在提高耐受力和平衡能力上，降低摔倒和骨折风险。避免肢体制动，增强抵抗力，加强个人护理。

4. 纠正不良生活习惯和行为偏差　提倡低钠、高钾、高钙和高非饱和脂肪酸饮食，戒烟忌酒。

5. 避免使用致 OP 药物　如抗癫痫药、苯妥英、苯巴比妥、卡巴马嗪、扑米酮、丙戊酸、拉莫三嗪、氯硝西泮、加巴喷丁和乙琥胺等。

6. 对症治疗　有疼痛者可给予适量非甾体抗炎药，如阿司匹林，每次 0.3～0.6g，每日不超过 3 次；或吲哚美辛（消炎痛）片，每次 25mg，每日 3 次；或桂美辛（吲哚拉新）每次 150mg，每日 3 次；或塞来昔布（celecoxib），每次 100～200mg，每日 1 次。发生骨折或遇顽固性疼痛时，可应用降钙素制剂。骨畸形者应局部固定或采用其他矫形措施防止畸形加剧。骨折者应给予牵引、固定、复位或手术治疗，同时应辅以物理康复治疗，尽早恢复运动功能。必要时由医护人员给予被动运动，避免因制动或废用而加重病情。

（二）特殊治疗

1. 性激素补充治疗

（1）雌激素补充治疗：

1）治疗原则：雌激素补充治疗主要用于 PMOP 的预防，有时也可作为治疗方案之一。雌激素补充治疗的原则是：①确认患者有雌激素缺乏的证据；②优先选用天然雌激素制剂（尤其是长期用药时）；③青春期及育龄期妇女的雌激素用量应使血雌二醇的目标浓度达到中、晚卵泡期水平（150～300pg/ml 或 410～820pmol/L），绝经后 5 年内的生理性补充治疗目标浓度为早卵泡期水平（40～60pg/ml）；④65 岁以上的绝经后妇女使用时应选择更低的剂量。

笔记

2）禁忌证：①子宫内膜癌和乳腺癌；②子宫肌瘤或子宫内膜异位；③不明原因阴道出血；④活动性肝炎或其他肝病伴肝功能明显异常；⑤系统性红斑狼疮；⑥活动性血栓栓塞性病变；⑦其他情况，如黑色素瘤、阴道流血、血栓栓塞史、冠心病、耳硬化症、血卟啉症和镰状细胞性贫血等。伴有严重高血压、糖尿病、胆囊疾病、偏头痛、癫痫、哮喘、泌乳素瘤、母系乳腺癌家族史和乳腺增生者慎用雌激素制剂。

3）常用制剂和用量：①微粒化17-β-雌二醇或戊酸雌二醇1～2mg/d；②炔雌醇10～20μg/d；③替勃龙（tibolone）1.25～2.5mg/d；④尼尔雌醇1～2mg/w；⑤雌二醇皮贴剂0.05～0.1mg/d。雌、孕激素合剂（dienogest）或雌、孕、雄激素合剂的用量小；皮肤贴剂可避免药物首经肝及胃肠道；鼻喷雌激素制剂（aerodiol）具有药物用量低、疗效确切等优点。

4）注意事项：①雌激素补充治疗的疗程一般不超过5年，治疗期间要定期进行妇科和乳腺检查；如子宫内膜厚度>5mm，必须加用适当剂量和疗程的孕激素；反复阴道出血者宜减少用量或停药。②一般口服给药，伴有胃肠、肝胆、胰腺疾病者，以及轻度高血压、糖尿病、血甘油三酯升高者应选用经皮给药；以泌尿生殖道萎缩症状为主者宜选用经阴道给药。③青春期和育龄期妇女的雌、孕激素的配伍可选用周期序贯方案，绝经后妇女可选用周期或连续序贯方案、周期或连续联合方案。

（2）雄激素补充治疗：用于男性OP的治疗。天然的雄激素主要有睾酮、雄烯二酮及二氢睾酮，但一般宜选用雄酮类似物苯丙酸诺龙（19-去甲-17-苯丙酸睾酮，nandrolonephenylpropion）或司坦唑醇（吡唑甲睾酮，stanozolol）。雄激素对肝有损害，并常导致水、钠潴留和前列腺增生，因此长期治疗宜选用经皮制剂。

2. 选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators，SERM）**和选择性雄激素受体调节剂（SARM）** SERM主要适应于PMOP的治疗，可增加BMD，降低骨折发生率，但偶可导致血栓栓塞性病变。SARM具有较强的促合成代谢作用，有望成为治疗老年男性OP的较理想药物。

3. 二膦酸盐 二膦酸盐抑制破骨细胞生成和骨吸收，主要用于骨吸收明显增强的代谢性骨病（如变形性骨炎、多发性骨髓瘤、甲旁亢等），亦可用于高转换型原发性和继发性OP、高钙血症危象和骨肿瘤的治疗，对类固醇性OP也有良效；但老年性OP不宜长期使用该类药物，必要时应与PTH等促进骨形成类药物合用。

常用的二膦酸盐类药物有三种：①依替膦酸二钠（etidronate，1-羟基乙膦酸钠）：400mg/d，于清晨空腹时口服，服药1小时后方可进餐或饮用含钙饮料，一般连服2～3周。通常需隔月1个疗程。②帕米膦酸钠（pamidronate，3-氨基-1-羟基乙膦酸钠）：用注射用水稀释成3mg/ml浓度后加入生理盐水中，缓慢静脉滴注（不短于6小时），每次15～60mg，每月注射1次，可连用3次，此后每3个月注射1次或改为口服制剂。本药的用量要根据血钙和病情而定，两次给药的间隔时间不得少于1周。③阿仑膦酸钠（alendronate，4-氨基-1-羟丁基乙膦酸钠）：常用量为10mg/d，服药期间无需间歇；或每周口服1次，每次70mg。其他新型二膦酸盐制剂：唑来膦酸二钠（zoledronate disodium）、氯屈膦酸二钠（clodronate disodium）、因卡膦酸二钠（incadronate disodium）等，可酌情选用。

用药期间需补充钙剂，偶可发生浅表性消化性溃疡；静脉注射可导致二膦酸盐钙螯合物沉积，有血栓栓塞性疾病、肾功能不全者禁用。治疗期间追踪疗效，并监测血钙、磷和骨吸收生化标志物。

4. 降钙素 降钙素为骨吸收的抑制剂，主要适用于：①高转换型OP；②OP伴或不伴骨折；③变形性骨炎；④急性高钙血症或高钙血症危象。主要制剂：①鲑鱼降钙素（miacalcic）为人工合成鲑鱼降钙素，每日50～100U，皮下或肌内注射；有效后减为每周2～3次，每次50～100U。②鳗鱼降钙素（elcatonin）为半人工合成的鳗鱼降钙素，每周肌注2次，每次20U，或根据病情酌

笔记

情增减。③降钙素鼻喷剂，100IU/d，其疗效与注射剂相同。

孕妇和过敏反应者禁用。应用降钙素制剂前需补充数日钙剂和维生素 D。

5. 甲状旁腺素（PTH） 小剂量 PTH 可促进骨形成，增加骨量。对老年性 OP、PMOP、雌激素缺乏的年轻妇女和糖皮质激素所致的 OP 均有治疗作用。PTH 可单用（400～800U/d），疗程 6～24 个月，或与雌激素、降钙素、二膦酸盐或活性维生素 D 联合应用。

6. 其他药物 包括小剂量氟化钠、GH 和 IGF-1 等。

（三）OP 性骨折的治疗

治疗原则包括复位、固定、功能锻炼和抗 OP 治疗。

【预防】

加强卫生宣教，早期发现 OP 易感人群，以提高 PBM 值，降低 OP 风险。提倡运动和充足的钙摄入。成年后的预防主要包括降低骨丢失速率与预防骨折的发生。妇女围绝经期和绝经后 5 年内是治疗 PMOP 的关键时段。

（宁　光）

笔记

第十四章　纤维肌痛综合征

纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome,FMS)是一种以全身弥漫性疼痛及发僵为主要临床特征,并常伴有疲乏无力、睡眠障碍、情感异常和认知功能障碍等多种其他症状的慢性疼痛性风湿病。其患病率约为2%,其中女性为3.4%,男性为0.5%。该病的患病率与年龄存在线性增加的关系,患者的平均年龄为49岁,其中89%为女性。

【病因及发病机制】

FMS病因不清,目前认为与睡眠障碍、神经内分泌变化、免疫紊乱、氨基酸浓度改变及心理因素有关。继发于外伤、骨关节炎、类风湿关节炎及多种非风湿病者称为继发性FMS。如不伴有其他疾患,则为原发性FMS。

发病机制不清,有研究证明,FMS患者肌肉的疼痛来源于神经末梢,即疼痛感受器。机械性的牵拉、挤压、P物质、缓激肽、钾离子等化学刺激及缺血性肌肉收缩都会刺激神经末梢,引起肌肉疼痛。约1/3的患者血清中胰岛素、胰岛素生长因子-1以及与生长激素有关的氨基酸浓度均降低,而且脑脊液氨基酸浓度的变化与FMS患者的疼痛有关。另外,FMS还可继发于骨性关节炎、椎间盘突出症等疾病,这些疾病引起的外周伤害性疼痛如反复刺激脊索第二背角神经元,能导致中枢敏化作用,最终出现FMS的典型慢性疼痛。

【临床表现】

(一)特征性症状

FMS的核心症状是慢性广泛性肌肉疼痛,大多数患者伴有皮肤触痛,时轻时重。13%的患者有广泛性肌肉疼痛,43%有局限性疼痛,颈、胸、下背部、肩胛带及骨盆带肌肉最常见,其他常见部位依次为上背部、中背部、腕、臀部、大腿和小腿肌肉。大多数FMS患者压痛点的分布具有一致性,已确定的9对(18个)解剖位点为:枕骨下肌肉附着点两侧,第5、7颈椎横突间隙前面的两侧,两侧斜方肌上缘中点,两侧肩胛棘上方近内侧缘的起始部,两侧第2肋骨与软骨交界处的外上缘,两侧肱骨外上髁远端2cm处,两侧臀部外上象限的臀肌前皱襞处,两侧大转子的后方,两侧膝脂肪垫关节褶皱线内侧。女性比男性患者的压痛点多,具有11个以上压痛点的患者中90%为女性。软组织损伤、睡眠不足、寒冷及精神压抑均可引起疼痛发作,气候潮湿及气压偏低可使疼痛加重。

(二)其他症状

约90%的患者伴有睡眠障碍,表现为失眠、易醒、多梦及精神不振。一半以上患者出现严重的疲劳,甚至感觉无法工作。晨僵见于约76%~91%的患者,其严重程度与睡眠及疾病活动性有关。另可出现头痛、胸痛、头晕、腹痛、感觉异常、呼吸困难、抑郁或焦虑等。头痛可分为偏头痛和非偏头痛,后者是一种在枕区或整个头部的压迫性钝痛。患者常自诉关节肿胀,但无客观体征。以上表现在天气潮冷、精神紧张和过度劳累时加重。约30%以上的患者可出现肠激惹综合征,部分患者有虚弱、盗汗以及口干、眼干等表现,也有部分患者出现膀胱刺激症状、雷诺现象、不宁腿综合征等。

【实验室检查】

常规检查无客观异常发现。应用功能性磁共振脑成像(fMRI)对FMS患者进行扫描,可能发现额叶皮质、杏仁核、海马和扣带回等激活反应异常以及相互之间的纤维联络异常。

【诊断】

笔记

根据患者存在慢性广泛性肌肉疼痛及发僵,常伴有失眠、易醒、多梦及精神不振等睡眠障碍

的表现，疼痛可累及全身，颈、胸、下背部、肩胛带及骨盆带肌肉最常见的特点，结合全身可出现多处压痛点，在排除其他疾病后可做出诊断。

具体诊断可以参考 1990 年美国风湿病学学会的诊断标准：①持续 3 个月以上的全身性疼痛，包括身体的左、右侧，腰的上、下部及中轴（颈椎或前胸或胸椎或下背部）同时疼痛。②压痛点：以拇指按压，压力为 4kg，18 个压痛点中至少有 11 个疼痛，18 个（9 对）压痛点的具体部位见图 8-14-1。同时满足上述 2 个条件者可诊断为 FMS，其敏感性为 88.4%，特异性为 81.1%。

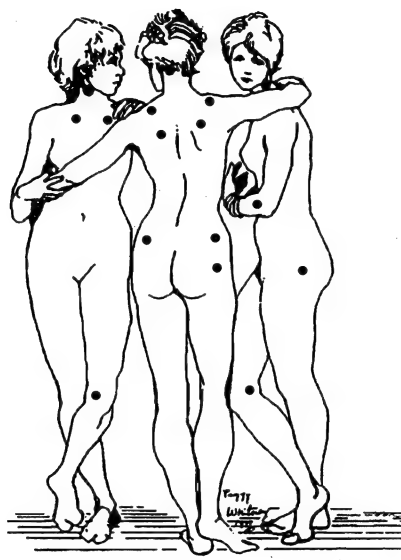


图 8-14-1　FMS 18 个压痛点的部位图示

【治疗与预后】

FMS 目前病因不清，病理生理不明，因此无特异的治疗方法，综合治疗是主要的治疗，包括运动及减轻精神压力和对症止痛。

药物治疗：抗抑郁药为治疗 FMS 的首选药物，其中三环类抗抑郁药（TcAs）阿米替林（amitriptyline）应用最为广泛，此外，第 2 代抗惊厥药普瑞巴林（pregabalin）是首个被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于 FMS 治疗的药物，还有 5-羟色胺（5-HT）再摄取抑制剂（ssRJs）和高选择性单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）也是常用药物。镇痛药非阿片类中枢性镇痛药曲马多对 FMS 有一定疗效。

非药物治疗：认知行为治疗、水浴疗法、需氧运动等也可以提高疗效，减少药物不良反应。

针灸治疗对部分患者有效，任何过度治疗都是有害的。因 FMS 不造成脏器的损伤，预后良好。

（曾小峰）

笔记



参考文献

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Ltd, 2011.
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Singapore: Elsevier Ltd, 2012.
3. Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Company, 2004.
4. 张乃峥. 临床风湿病学. 上海:上海科学技术出版社, 1999.
5. 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学. 北京:华夏出版社, 2004.
6. Klippel JH. Primer on the Rheumatic Disease. 13th ed. Georgia: Arthritis Foundation, 2008.

笔记

第九篇　理化因素所致疾病

第一章　总　　论

人类所处生活环境中，危害身体健康的物理（高、低温，雷电，高、低气压，电离辐射或非电离辐射等）和化学因素（农药、药物、毒品及蛇毒；空气中有毒气体；有毒元素及化合物等）有许多。本篇主要论述几种常见环境理化因素所致疾病，并以急性发病者为重点。

【物理因素】

在特殊环境下，引起发病的主要物理致病因素有：

1. **高温**（high temperature）　作用于人体引起中暑（heat illness）或烧伤（burn）。

2. **低温**（low temperature）　在低温环境中意外停留时间较长，易发生冻僵（frozen rigor，frozen stiff）。

3. **高气压**（high pressure）　水下作业，气压过高，返回地面速度太快时，常易发生减压病，此时血液和组织中溶解的氮气释放形成气泡，发生栓塞，导致血液循环障碍和组织损伤。

4. **低气压**（low pressure）　常见于高山或高原地区环境，由于空气中氧分压较低，短时间停留出现急性缺氧，发生急性高原病（acute mountain sickness）。

5. **电流**（electrical current）　意外接触不同类型及强度的电流后，可引起电击（electrical injuries），造成人体损害。

此外，洪涝灾害或水上操作、运动及意外落水即可发生淹溺（drowning）。由于颠簸、摇动和旋转等引起晕车、晕船或晕机（即晕动病），主要与前庭神经功能障碍等因素有关。

【化学因素】

环境中致病化学因素，可来自自然界，也可来自工业生产中产生的"三废"（即废水、废气和废渣）污染。毒物（poison）可通过呼吸、消化道或皮肤黏膜等途径进入人体引起中毒（poisoning）。

1. **农药**（pesticide）　能杀灭有害的动植物。人体意外摄入常可中毒致死。如有机磷杀虫药（organic phosphorus insecticides，OPI）、氨基甲酸酯类杀虫药和灭鼠药等中毒。

2. **药物**　常见过量使用麻醉镇痛药、镇静催眠药和精神兴奋药等引起的中毒。长期滥用（abuse）镇静催眠或麻醉镇痛药会产生药物依赖（drug dependence），突然停药或减量会发生戒断综合征（abstinence syndrome），表现为神经精神异常。

3. **乙醇**　一次或短时间大量饮酒会发生急性乙醇中毒（acute ethanol poisoning），甚至死亡。

4. **其他**　误服清洁剂或有机溶剂等中毒；毒蛇等咬伤中毒；一氧化碳（carbon monoxide）、氰化物和硫化氢为窒息性化合物，能使机体发生缺氧性中毒；强酸或强碱能引起接触性组织损伤；工业生产排出有毒化学物质，污染空气或水源，长期接触会发生慢性中毒；汞和砷等引起摄入中毒；有毒化学物品意外泄漏和军用毒剂引起急性中毒等。

【理化因素所致疾病防治研究进展】

人类对化学物质中毒的认识较早。公元前500年人们就已经认识到，未吸收入血的毒物不

笔记

引起全身中毒。大多数中毒知识的积累主要来自所报告的中毒病例、流行病学研究和动物实验。20 世纪 30 年代前由于毒理学知识缺乏,对中毒无特殊疗法,只能采用一般清除或支持疗法。此后,开始结合生理学和毒理学研究有效解毒疗法,应用亚硝酸盐-硫代硫酸钠来治疗氰化物中毒。20 世纪 40 年代用二巯丙醇(BAL)治疗砷中毒。20 世纪 50 年代用依地酸钙钠治疗铅中毒,开展了螯合剂治疗金属中毒的方法,同时碘解磷定用于治疗 OPI 中毒。20 世纪 60 年代,我国始用二巯丁二钠(Na-DMSA)治疗锑、铅、汞和砷等金属及其化合物中毒。近年来发现,中毒发病机制与受体、自由基、脂质过氧化及细胞内钙稳态有关,这为探索解毒疗法开拓了新思路。20 世纪 70 年代以来,中毒诊断和治疗取得长足进展,这有赖于毒理学的兴起和急诊医学的发展。毒理学从器官到分子水平乃至基因水平深入研究中毒发病机制,药理学对特效解毒药的研究及急诊医学血液净化(blood purification)技术的发展,都能大大提高中毒的诊断和治疗水平。

人类对物理因素所致疾病的研究要晚于化学物质中毒。近年来,由于工业发展和军事需要,人们开始对环境中有害物理因素对人体健康的影响、人体环境适应性及适应不全进行研究,并取得很大进展。此外,急诊医学先进复苏技术的应用大大提高了对高原病、电击和淹溺等患者的救治水平,降低了致残率和病死率。

【理化因素所致疾病的诊断原则】

理化因素所致疾病的特点是病因明确,有特殊的临床表现。

(一) 病因

此类疾病都在一定环境条件下发病,多数病因明确并有相应检测方法。例如,药物过量或毒物中毒均可通过检测估计出中毒量,空气中的毒物可检测其浓度;环境温度、海拔高度和海水深度等都能测量。随着检测方法增多、敏感性和特异性提高,对多数理化因素所致疾病的病因可明确诊断。

(二) 受损靶部位

多种毒物都有其作用的靶器官和部位,如 OPI 吸收后抑制胆碱酯酶(cholinesterase,ChE);四氯化碳主要作用于肝;慢性苯中毒的靶器官是骨髓等。物理致病因素也各有其作用靶部位,如噪声主要作用于听神经;加速运动主要作用于前庭神经。

(三) 剂量与效应关系

量效关系是评估理化致病因素作用的基本规律,暴露毒物的量,高、低温环境时间长短等都与病情严重程度相关,可作为判断预后的依据。

(四) 流行病学调查分析

大多数理化因素所致疾病的特点是在同一时间可能有多数人发病,利用人群发病情况的流行病学调查方法,有助于明确环境中的致病因素和预防发病。

理化因素所致疾病虽然会出现一个或多个器官损伤或衰竭,但临床上往往缺乏特异性表现。诊断时,在考虑环境因素的同时,尚需结合接触史、临床表现和实验室检查,然后再与其他类似临床表现的疾病鉴别,综合分析判断。

【理化因素所致疾病的防治原则】

(一) 迅速脱离有害环境和危害因素

这是治疗理化因素所致疾病的首要措施。急性中毒时,尽快脱离毒物接触和清除体内或皮肤上的毒物,如处理局部污染、洗胃,对吸收入血的毒物采用血液净化疗法等。发现中暑或电击伤患者,立即转移到安全环境,再施行急救复苏措施。平时,应加强教育,防患于未然。

(二) 稳定患者生命体征

理化因素所致疾病患者易出现神志、呼吸和循环障碍或衰竭,生命体征常不稳定,急救复苏的主要目的是稳定生命体征,加强监护,为进一步处理打下基础。

笔记

(三) 针对病因和发病机制治疗

急性 OPI 中毒时，首先应用解毒药（如碘解磷定）使磷酰化胆碱酯酶（phosphoryl cholinesterase）复活；阿托品抑制毒蕈碱样症状；氧治疗一氧化碳中毒等。

物理因素所致疾病的病因治疗：中暑高热时降温；冻僵时复温；急性高原病主要发病机制是缺氧，给氧是主要治疗措施；减压病主要是由高气压环境快速返回到低气压环境减压过速所致，治疗方法是进入高压氧舱（hyperbaric oxygen chamber）重新加压，再缓慢减压。

（四）对症治疗

理化因素所致疾病多无特效疗法，大都采取对症治疗，以减少患者痛苦。

总之，人类在生存过程中不断受到环境中不同有害因素影响致病，无不给人类健康带来危害。因此应学习有关理化因素所致疾病，对可预测的有害因素做好预防。已罹病者，要尽快诊断和进行有效治疗，促进康复。

（柴艳芬）

笔记



第二章 中 毒

第一节 概 述

进入人体的化学物质达到中毒量产生组织和器官损害引起的全身性疾病称为中毒(poisoning)。引起中毒的化学物质称毒物(poison)。根据毒物来源和用途分为:①工业性毒物;②药物;③农药;④有毒动植物。学习中毒疾病的目的旨在了解毒物中毒的途径和引起人体致病的规律。掌握和运用这些知识,可以指导预防和诊治疾病。

根据暴露毒物的毒性、剂量和时间,通常将中毒分为急性中毒(acute poisoning)和慢性中毒(chronic poisoning)两类。急性中毒是指机体一次大剂量暴露或24小时内多次暴露于某种或某些有毒物质引起急性病理变化而出现的临床表现,其发病急,病情重,变化快,如不积极治疗,常危及生命。慢性中毒是指长时间暴露,毒物进入人体蓄积中毒而出现的临床表现,其起病慢,病程长,常缺乏特异性中毒诊断指标,容易误诊和漏诊。因此,疑有慢性中毒者,要认真询问病史和查体,并进行实验室相关毒物检查分析。慢性中毒常为职业中毒。

【病因和中毒机制】

(一)病因

1. 职业中毒 在生产过程中,暴露于有毒原料、中间产物或成品,如不注意劳动防护,即可发生中毒。在保管、使用和运输方面,如不遵守安全防护制度,也会发生中毒。

2. 生活中毒 误食、意外接触毒物、用药过量、自杀或谋害等情况下,大量毒物入体可引起中毒。

(二)中毒机制

1. 体内毒物代谢

(1)毒物侵入途径:毒物对机体产生毒性作用的快慢、强度和表现与毒物侵入途径和吸收速度有关。通常,毒物经消化道、呼吸道或皮肤黏膜等途径进入人体引起中毒。①消化道:是生活中毒的常见途径,例如有毒食物、OPI和镇静催眠药等常经口摄入中毒。毒物经口腔或食管黏膜很少吸收,OPI和氰化物等在胃中吸收较少,主要由小肠吸收,经过小肠液和酶作用后,毒物性质部分发生改变,然后进入血液循环,经肝脏解毒后分布到全身组织和器官。②呼吸道:因肺泡表面积较大和肺毛细血管丰富,经呼吸道吸入的毒物能迅速进入血液循环发生中毒,较经消化道吸收入血的速度快20倍。因此,患者中毒症状严重,病情发展快。职业中毒时,毒物常以粉尘、烟雾、蒸气或气体状态经呼吸道吸入。生活中毒的常见病例是一氧化碳中毒。③皮肤黏膜:健康皮肤表面有一层类脂质层,能防止水溶性毒物侵入机体。少数脂溶性毒物(如苯、苯胺、硝基苯、乙醚、氯仿或有机磷化合物等)皮肤暴露后易经皮脂腺吸收中毒。能损伤皮肤的毒物(如砷化物、芥子气等)也可通过皮肤吸收中毒。在皮肤多汗或有损伤时,都可加速毒物吸收。有的毒物也可经球结膜吸收中毒。毒蛇咬伤时,毒液可经伤口入血中毒。

(2)毒物代谢:毒物吸收入血后,与红细胞或血浆中某些成分相结合,分布于全身组织和细胞。脂溶性较大的非电解质毒物在脂肪和部分神经组织中分布量大;不溶于脂类的非电解质毒物,穿透细胞膜的能力差。电解质毒物(如铅、汞、锰、砷和氟等)在体内分布不均匀。大多数毒物在肝内通过氧化、还原、水解和结合等作用进行代谢,然后与组织和细胞内化学物质作用,分解或合成不同化合物。例如乙醇氧化成二氧化碳和水,乙二醇氧化成乙二酸,苯氧化成酚等。

笔记

大多数毒物代谢后毒性降低，此为解毒过程（detoxification process）。少数毒物代谢后毒性反而增强，如对硫磷氧化为毒性更强的对氧磷。

（3）毒物排泄：人体的多数毒物经代谢后排出体外。毒物排泄速度与其组织溶解度、挥发度、排泄和循环器官功能状态有关。肾是排毒的主要器官，水溶性毒物排泄较快，利尿药可加速肾毒物排泄；重金属及生物碱主要由消化道排出，铅、汞和砷尚能由乳汁排出，可致哺乳婴儿中毒；一些易挥发毒物（如氯仿、乙醚、酒精和硫化氢等）可以原形经呼吸道排出，潮气量越大，排泄毒物作用越强；一些脂溶性毒物可由皮肤皮脂腺及乳腺排出，少数毒物经汗液排出时可引起皮炎。有些毒物蓄积在体内一些器官或组织内，排出缓慢，再次释放又可产生中毒。

2. 中毒机制　毒物种类繁多，中毒机制不一。

（1）腐蚀作用：强酸或强碱吸收组织中水分，与蛋白质或脂肪结合，引起暴露部位皮肤组织细胞变性和坏死。

（2）组织和器官缺氧：如一氧化碳、硫化氢或氰化物等毒物阻碍氧的吸收、转运或利用。对缺氧敏感的脑和心肌易发生中毒损伤。

（3）麻醉作用：亲脂性强的毒物（如过量的有机溶剂和吸入性麻醉药）易通过血脑屏障进入含脂量高的脑组织，抑制其功能。

（4）抑制酶活性：有些毒物及其代谢物通过抑制酶活力产生毒性作用。例如，OPI 抑制 ChE；氰化物抑制细胞色素氧化酶，含金属离子的毒物能抑制含巯基的酶等。

（5）干扰细胞或细胞器功能：在体内，四氯化碳经酶催化形成三氯甲烷自由基，后者作用于肝细胞膜中不饱和脂肪酸，引起脂质过氧化，使线粒体及内质网变性和肝细胞坏死。酚类如二硝基酚、五氯酚和棉酚等可使线粒体内氧化磷酸化作用解偶联，阻碍三磷酸腺苷形成和贮存。

（6）竞争相关受体：如阿托品过量时通过竞争性阻断毒蕈碱受体产生毒性作用。

3. 影响毒物作用的因素

（1）毒物状态：化学毒物毒性与其化学结构及理化性质密切相关。空气中有毒气雾胶颗粒愈小，易吸入肺，毒性愈大。此外，毒物中毒途径、摄入量大小及作用时间长短都直接影响毒物对机体的作用。

（2）机体状态：中毒患者性别、年龄、营养及健康状况、生活习惯和对毒物毒性的反应不同，同一毒物中毒预后也不同。例如，婴幼儿神经系统对缺氧耐受性强，对一氧化碳中毒有一定抵抗力，老年人则相反。营养不良、过度疲劳和患有重要器官（心、肺、肝或肾）疾病等会降低机体对毒物的解毒或排毒能力。肝硬化患者肝功能减退和肝糖原含量减少，机体抗毒和解毒能力降低，即使摄入某些低于致死剂量的毒物时也可引起死亡。

（3）毒物相互影响：同时摄入两种或以上毒物时，有可能产生毒性相加或抵消作用。例如，一氧化碳可以增强硫化氢的毒性作用；酒精可以增强四氯化碳或苯胺的毒性作用。曼陀罗可以抵消 OPI 的毒性作用。

【临床表现】

（一）急性中毒

不同化学物质急性中毒表现不完全相同，严重中毒时共同表现有发绀、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克和少尿等。

1. 皮肤黏膜表现

（1）皮肤及口腔黏膜灼伤：见于强酸、强碱、甲醛、苯酚、甲酚皂溶液（来苏儿）等腐蚀性毒物灼伤。硝酸灼伤皮肤黏膜痂皮呈黄色，盐酸痂皮呈棕色，硫酸痂皮呈黑色。

（2）发绀：引起血液氧合血红蛋白减少的毒物中毒可出现发绀。亚硝酸盐、苯胺或硝基苯等中毒时，血高铁血红蛋白含量增加出现发绀。

笔记

（3）黄疸：毒蕈、鱼胆或四氯化碳中毒损害肝脏出现黄疸。

2. 眼部表现 瞳孔扩大见于阿托品、莨菪碱类中毒；瞳孔缩小见于OPI、氨基甲酸酯类杀虫药中毒；视神经炎见于甲醇中毒。

3. 神经系统表现

（1）昏迷：见于催眠、镇静或麻醉药中毒；有机溶剂中毒；窒息性毒物（如一氧化碳、硫化氢、氰化物）中毒；致高铁血红蛋白毒物中毒；农药（如OPI、拟除虫菊酯杀虫药或溴甲烷）中毒。

（2）谵妄：见于阿托品、乙醇或抗组胺药中毒。

（3）肌纤维颤动：见于OPI、氨基甲酸酯类杀虫药中毒或急性异烟肼中毒、丙烯酰胺中毒及铅中毒等。

（4）惊厥：见于窒息性毒物或异烟肼中毒，有机氯或拟除虫菊酯类杀虫药中毒。

（5）瘫痪：见于蛇毒、三氧化二砷、可溶性钡盐或磷酸三邻甲苯酯中毒。

（6）精神失常：见于一氧化碳、酒精、阿托品、二硫化碳、有机溶剂、抗组胺药中毒或药物依赖戒断综合征（withdrawal syndrome）等。

4. 呼吸系统表现

（1）呼出特殊气味：乙醇中毒呼出气有酒味；氰化物有苦杏仁味；OPI、黄磷、铊等有蒜味；苯酚、甲酚皂溶液有苯酚味。

（2）呼吸加快：水杨酸类、甲醇等中毒兴奋呼吸中枢；刺激性气体（如二氧化氮、氟化氢、硫化氢、氯化氢、溴化氢、磷化氢、二氧化硫等）中毒引起呼吸加快。

（3）呼吸减慢：催眠药或吗啡中毒抑制呼吸中枢致呼吸麻痹，使呼吸减慢。

（4）肺水肿：刺激性气体、OPI或百草枯等中毒常发生肺水肿。

5. 循环系统表现

（1）心律失常：洋地黄、夹竹桃、蟾蜍中毒兴奋迷走神经，拟肾上腺素药、三环类抗抑郁药中毒兴奋交感神经，氨茶碱中毒所致心律失常的机制各不相同。

（2）心脏骤停：①心肌毒性作用：见于洋地黄、奎尼丁、锑剂或依米丁（吐根碱）等中毒；②缺氧：见于化学性窒息性气体（asphyxiating gas）毒物（一氧化碳、硫化氢、氰化物或苯胺等）中毒；③严重低钾血症：见于可溶性钡盐、棉酚或排钾利尿药中毒。

（3）休克：三氧化二砷中毒引起剧烈呕吐和腹泻；强酸和强碱引起严重灼伤致血浆渗出；严重巴比妥类中毒抑制血管中枢致外周血管扩张。以上因素都可通过不同途径引起循环血容量相对和绝对减少发生休克。

6. 泌尿系统表现 中毒后肾损害有肾小管堵塞（如砷化氢中毒产生大量红细胞破坏物堵塞肾小管）、肾缺血或肾小管坏死（如头孢菌素类、氨基糖苷类抗生素、毒蕈和蛇毒等中毒），导致急性肾衰竭，出现少尿或无尿。

7. 血液系统表现 如砷化氢中毒、苯胺或硝基苯等中毒引起溶血性贫血和黄疸；水杨酸类、肝素或双香豆素过量、敌鼠和蛇毒咬伤中毒引起止凝血障碍致出血；氯霉素、抗肿瘤药或苯等中毒引起白细胞减少。

8. 发热 见于阿托品、二硝基酚或棉酚等中毒。

（二）慢性中毒

1. 神经系统表现 痴呆（见于四乙铅或一氧化碳等中毒）、震颤麻痹综合征（见于一氧化碳、吩噻嗪或锰等中毒）、周围神经病（见于铅、砷或OPI中毒）。

2. 消化系统表现 砷、四氯化碳、三硝基甲苯或氯乙烯中毒引起中毒性肝病。

3. 泌尿系统表现 镉、汞或铅中毒引起中毒性肾损害。

4. 血液系统表现 苯、三硝基甲苯中毒可引起白细胞减少或再生障碍性贫血。

5. 骨骼系统表现 氟中毒可引起氟骨症；黄磷中毒引起下颌骨坏死。

笔记

【诊断】

遇有急性中毒患者时,需向患者同事、家属、保姆、亲友或现场目击者了解情况。蓄意中毒患者,往往不能正确提供病史。因此,中毒诊断通常根据接触史、临床表现、实验室毒物检查分析和调查周围环境有无毒物存在,与其他症状相似疾病鉴别后诊断。对慢性中毒患者如不注意病史和病因,容易误诊和漏诊。诊断职业性中毒必须慎重。

（一）病史

病史通常包括接触毒物时间、中毒环境和途径、毒物名称和剂量、初步治疗情况和既往生活及健康状况。

1. 毒物接触史　对生活中毒,如怀疑服毒时,要了解患者发病前的生活情况、精神状态、长期用药种类,有无遗留药瓶、药袋,家中药物有无缺少等以判断服药时间和剂量。对一氧化碳中毒要了解室内炉火、烟囱、煤气及同室其他人员情况。食物中毒时,常为集体发病;散发病例,应调查同餐者有无相同症状。水源或食物污染可造成地区流行性中毒,必要时应进行流行病学调查。对职业中毒应询问职业史,包括工种、工龄、接触毒物种类和时间、环境条件、防护措施及工作中是否有过类似情况等。总之,对任何中毒都要了解发病现场情况,查明接触毒物的证据。

2. 既往史　对于中毒患者,尚应了解发病前健康状况、生活习惯、嗜好、情绪、行为改变、用药及经济情况。上述情况都有助于对中毒患者进行分析判断。

（二）临床表现

对不明原因的突然昏迷、呕吐、惊厥、呼吸困难和休克患者或不明原因的发绀、周围神经麻痹、贫血、白细胞减少、血小板减少及肝损伤患者都要想到中毒(表9-2-1)。

表9-2-1　常见急性中毒诊治要点

	毒物	最小致死量	临床表现	治疗
腐蚀性毒物	强酸		皮肤灼伤	皮肤冲洗
	浓硫酸	5ml	吞服致口腔、消化道黏膜腐蚀、休克、食管或胃穿孔,后期食管狭窄	避免洗胃
	浓硝酸	5ml		饮牛奶、蛋清、氢氧化铝凝胶
	浓盐酸	5ml		抗休克:输液,止痛 防止食管狭窄
	强碱		同上	皮肤冲洗
	氢氧化钠	5g		保护剂:牛奶、蛋清
	浓氨水	10ml		抗休克:输液,止痛
金属	汞		高浓度汞蒸气致口腔炎	脱离接触,应用DMPS或DMS
	镉			
	硫酸镉(口服)		食入镉盐后,出现急性胃肠炎	中毒处理常规及对症治疗
	氧化镉(吸入)		吸入高浓度镉烟出现呼吸道刺激症状,严重者4~10小时后可出现肺水肿	吸入中毒时,防治肺水肿
	钡			
	氯化钡	1g	可溶性钡盐吸或食入2~3小时出现急性胃肠炎,重者引起低钾血症、四肢瘫痪、呼吸肌麻痹和心律失常	洗胃:2%~5%硫酸镁或硫酸钠;服硫酸钠30g,或10%硫酸钠10ml,缓慢静注,30分钟重复;吸氧,补钾,机械通气
	砷化氢	$50mg/m^3$	吸入数小时至1~2天出现血红蛋白尿、贫血,重者2~3天急性肾衰竭	碱化尿液,早期应用解毒药,防治急性肾衰竭

笔记



续表

	毒物	最小致死量	临床表现	治疗
有机溶剂	甲醇	30ml	吸入后，眼、上呼吸道明显刺激现象；饮入后引起胃肠炎、意识和视力障碍、酸中毒	纠正酸中毒：碳酸氢钠
	汽油	$25g/m^3$ 40ml	饮或吸入后，头痛、头晕，重者精神失常、昏迷、惊厥、呼吸麻痹	避免洗胃，以免汽油或煤油误入气管
	煤油	$15g/m^3$ 100ml	误吸发生支气管炎、化学性肺炎	吸入性肺炎时，吸氧，抗生素
	苯	$24g/m^3$ 15ml	吸入大量苯蒸气或饮入大量苯后，出现麻醉现象	脱离有毒环境 保持呼吸道通畅
	四氯化碳	$90g/m^3$ 30ml	吸或饮入，有麻醉和消化道黏膜刺激症状，重者出现肝、肾、心肌损害	保护肝、肾功能
刺激性气体	氨 氯 光气 二氧化氮	$300mg/m^3$ $20mg/m^3$	接触或吸入，有眼、上呼吸道黏膜刺激症状，重者2～24小时可发生肺水肿	脱离有毒环境 吸氧 缓解支气管痉挛 防治肺水肿：糖皮质激素，消泡沫剂，必要时气管切开
窒息性毒物	硫化氢	$1.0g/m^3$	吸入出现眼和上呼吸道黏膜刺激症状，心悸、肺水肿、昏迷；吸入高浓度出现昏迷、惊厥，呼吸停止	脱离有毒环境 吸氧 机械通气
	氰化物 氰化氢 氰化钠 氰化钾 木薯 苦杏仁	 $120mg/m^3$ 0.15g 0.2g 1000g 30粒	吸或食入，呼出气苦杏仁味，头晕、头痛、嗜睡、呼吸困难、心率快、血压低、皮肤潮红、昏迷、惊厥、呼吸心跳停止	脱离有毒环境 吸氧 解毒药：立即亚硝酸异戊酯吸入，3%亚硝酸钠10ml静注，随即25%硫代硫酸钠50ml静注
	高铁血红蛋白生成性毒物 亚硝酸盐 苯胺 硝基苯	 5g 4g 2ml	食入亚硝酸盐引起“肠源性发绀”。吸、食入或皮肤吸收苯胺、硝基苯后，出现发绀。重者昏迷、抽搐，呼吸循环衰竭	口服中毒时，洗胃 用肥皂、清水彻底清洗皮肤污染 吸氧 机械通气
杀鼠剂	磷化氢 磷化锌 磷化铝	$27.8mg/m^3$ 2～3g	吸入磷化氢后1～3小时头晕、呕吐、胸闷，重者肺水肿、休克、惊厥、昏迷、心律失常、急性肾衰竭 食入磷化锌或磷化铝，表现同上	脱离有毒环境；用0.5%硫酸铜溶液洗胃，硫酸钠导泻和复苏及支持
	敌鼠（双苯杀鼠酮） 抗鼠灵		食后头晕、恶心、呕吐、出血，凝血时间延长	解毒药：维生素K_1，10～20mg，静注，3次/天，连用3～5天；烟酰胺200～400mg，1～2次/天，静脉输入
	氟乙酰胺 氟乙酸钠	2～10mg/kg 2～10mg/kg	口服后恶心、呕吐、烦躁不安、抽搐、昏迷、心律失常、休克、心力衰竭和呼吸衰竭	解毒药：乙酰胺2.5g，每6～8小时一次，肌注，至抽搐停止；治疗脑水肿、抽搐和呼吸衰竭

笔记

续表

	毒物	最小致死量	临床表现	治疗
杀鼠剂	砷 三氧化二砷（砒霜）	100mg	严重胃肠炎、休克，1～3周出现周围神经病、肝损害和皮肤角化	解毒药：BAL、DMPS、DMSA 抗休克：补液
除草剂	百草枯	5～15ml（20%）	口服中毒后，口咽烧灼感、口腔黏膜糜烂，恶心、呕吐、腹痛、腹泻、呕血、黑便、肝肾损害。以后出现胸闷、咳嗽和进行性呼吸困难。1～3周内发生肺间质纤维化	用清水或2%碳酸氢钠洗胃，然后用30%漂白土或活性炭灌胃吸附毒物，再用硫酸镁、硫酸钠或20%甘露醇导泻。早期行血液灌流或血浆置换。及早应用抗氧化剂、糖皮质激素减轻肺水肿和肺纤维化
中西药物	水杨酸类 阿司匹林	10～20g 20g	口服过量时，恶心、呕吐、出汗、面色潮红、出血、呼吸性碱中毒和代谢性酸中毒，低钾血症和低血糖	碳酸氢钠溶液碱化尿液；纠正低钾血症、代谢性酸中毒；维生素 K_1 10～25mg 肌注止血；血液透析
	阿托品 颠茄 曼陀罗（洋金花）	10mg 种子9粒	口干、吞咽困难、皮肤干燥潮红、瞳孔散大、视力模糊、心动过速、排尿困难、发热；重者谵妄、幻觉、躁动、抽搐、昏迷	躁动时：地西泮10mg，肌注 惊厥时：地西泮、苯巴比妥钠
	异烟肼	10g	食入大量后，嗜睡、肌纤颤、惊厥、呼吸肌痉挛和窒息	解毒药：维生素 B_6 200～400mg/d，静脉输入；烟酰胺 400mg/d，静脉滴注
	乌头 附子 雪上一枝蒿		食后数小时，口舌、四肢麻木/肌强直、抽搐；呕吐、腹泻、心动过缓、心律失常；呼吸和循环衰竭	解毒药：阿托品 心动过缓肌注阿托品；抗心律失常药；复苏措施
有毒动植物	毒蕈	0.05g		
	捕蝇蕈 斑毒蕈		1. 神经型：食后1～2小时出现副交感神经兴奋症状，继而出现类似阿托品中毒样症状	副交感神经兴奋时，可服阿托品；出现阿托品中毒样症状时，可给以地西泮
	马鞍蕈		2. 溶血型：食后6～12小时出现胃肠炎症状，继而出现溶血、急性肾衰竭	溶血时，用糖皮质激素 血红蛋白尿时，碱化尿液 贫血时输血
	瓢蕈 白毒伞蕈		3. 肝病型：食后6～24小时出现胃肠炎症状，继而出现急性肝衰竭	巯基解毒药：DMSA 或 DMPS 各种毒蕈中毒严重者可行血浆置换 排毒：输液、利尿
	河豚鱼	0.5条或河豚毒素 10μg/kg	食后1～2小时呕吐、腹泻、舌尖发麻、睑下垂、四肢瘫痪、昏迷、休克、呼吸衰竭	呼吸衰竭时，给予吸氧、机械通气、糖皮质激素、血浆置换

对有确切接触毒物史的急性中毒患者，要分析症状和体征出现的时间顺序是否符合某种毒物中毒表现规律，然后迅速进行重点体格检查，根据神志、呼吸、脉搏、血压情况，紧急处理。病情允许时，认真进行系统检查。例如，考虑 OPI 中毒时，要注意呼出气有无蒜味和有无瞳孔缩小、肌纤维颤动、支气管分泌物增多和肺水肿等。经过鉴别诊断，排除其他疾病后，才能得出急性中毒诊断。

笔记

（三）实验室检查

急性中毒时，应常规留取剩余的毒物或可能含毒的标本，如呕吐物、胃内容物、尿、粪和血标本等。必要时进行毒物分析或细菌培养。对于慢性中毒，检查环境中和人体内有无毒物存在，有助于确定诊断。

【治疗】

（一）治疗原则

①立即终止毒物接触；②紧急复苏和对症支持治疗；③清除体内尚未吸收的毒物；④应用解毒药；⑤预防并发症。

（二）急性中毒治疗

1. 终止继续暴露毒物 立即将患者撤离中毒现场，转到空气新鲜的地方；脱去患者污染衣服；用温水或肥皂水清洗皮肤和毛发毒物；用清水彻底冲洗清除眼内毒物；清除伤口处毒物；对特殊毒物清洗与清除要求见表 9-2-2 和表 9-2-3。

表 9-2-2 特殊毒物清洗要求

毒物种类	清洗的要求
苯酚、二硫化碳、溴苯、苯胺、硝基苯	用 10% 酒精液冲洗
磷化锌、黄磷	用 1% 碳酸钠溶液冲洗
酸性毒物（铊、磷、有机磷、溴、溴化烷、汽油、四氯化碳、甲醛、硫酸二甲酯、氯化锌、氨基甲酸酯）	用 5% 碳酸氢钠溶液或肥皂水冲洗后，再用清水冲洗
碱性毒物（氨水、氨、氢氧化钠、碳酸钠、泡化碱）	用 2% 醋酸或 3% 硼酸、1% 枸橼酸溶液冲洗

表 9-2-3 特殊毒物清除要求

毒物种类	清除的要求
固体生石炭、黄磷	先用镊子、软毛刷清除毒物颗粒后，再用温水清洗干净
三氯化磷、三氯氧磷、五氯化二磷、芥子气	先用纸布吸去毒物后，再用水清洗（切勿先用水冲洗）
焦油、沥青	先用二甲苯清除毒物后，再用清水或肥皂水冲洗皮肤，待水干后，用羊毛脂涂在皮肤表面

2. 紧急复苏和对症支持治疗 复苏和支持治疗的目的是保护和恢复患者重要器官功能，帮助危重症患者度过危险期。急性中毒昏迷患者，保持呼吸道通畅、维持呼吸和循环功能；观察神志、体温、脉搏、呼吸、血压等情况。严重中毒出现心脏停搏、休克、循环衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、水电解质和酸碱平衡紊乱时，立即采取有效急救复苏措施，稳定生命体征。惊厥时，选用抗惊厥药，如苯巴比妥钠、异戊巴比妥（阿米妥钠）或地西泮等；脑水肿时，应用甘露醇或山梨醇和地塞米松等。给予鼻饲或肠外营养。

3. 清除体内尚未吸收的毒物 经口中毒者，早期清除胃肠道尚未吸收的毒物可使病情明显改善，清除愈早、愈彻底愈好。

（1）催吐：催吐法易引起误吸和延迟活性炭的应用，目前临床上已不常规应用。合作者可选用此法；昏迷、惊厥、休克、腐蚀性毒物摄入和无呕吐反射者禁用此法。

1）物理法刺激催吐：对于神志清楚的合作患者，用手指或压舌板、筷子刺激咽后壁或舌根诱发呕吐。未见效时，饮温水 200～300ml，然后再用上述方法刺激呕吐，如此反复进行，直到呕出清亮胃内容物为止。

2）药物催吐：①依米丁（吐根碱）：是一种强有力的催吐剂，通过局部直接刺激胃肠和中枢神经系统引起呕吐。口服吐根糖浆 30ml，继而饮水 240ml。20 分钟后出现呕吐，持续 30～120 分

笔记

钟。由于依米丁治疗易发生吸入性肺炎，目前不再主张作为中毒患者的催吐治疗。②阿扑吗啡（apomorphine）：为吗啡衍生物，是半合成中枢性催吐药，用于意外中毒不能洗胃者。一次2～5mg，皮下注射，5～10分钟后即发生催吐作用。为增加催吐效果，给药前，先饮水200～300ml。本品不宜重复应用或用于麻醉药中毒者。

处于昏迷、惊厥状态或吞服石油蒸馏物、腐蚀剂的患者，催吐可能引起出血或食管撕裂、胃穿孔，禁忌催吐。

（2）鼻胃管抽吸（nasogastric aspiration）：应用小口径的鼻胃管经鼻放置于胃内，抽吸出胃内容物。有效用于口服液体毒物者。

（3）洗胃（gastric lavage）

1）适应证：用于口服毒物1小时以内者；对服用吸收缓慢的毒物、胃蠕动功能减弱或消失者，服毒4～6小时后仍应洗胃。

2）禁忌证：吞服强腐蚀性毒物、食管静脉曲张、惊厥或昏迷患者，不宜进行洗胃。

3）洗胃方法：洗胃时，患者取左侧卧位，头稍低并转向一侧。应用较大口径胃管，涂石蜡油润滑后由口腔将胃管向下送进50cm左右。如能抽出胃液，证明胃管确在胃内；如果不能肯定胃管是否在胃内，可向胃管注入适量空气，如在胃区听到“咕噜”声，证明在胃内。首先吸出全部胃内容物，留送毒物分析。然后，每次向胃内注入200～300ml温开水。一次注入量过多则易促使毒物进入肠腔内。洗胃时，需要反复灌洗，直至洗出液清亮为止。洗胃液总量至少2～5L，甚至可用到6～8L，或更多。拔胃管时，要先将胃管尾部夹住，以免拔胃管过程中管内液体反流入气管内。

4）洗胃液选择：根据进入胃内毒物种类不同，选用的洗胃液不同：①胃黏膜保护剂：吞服腐蚀性毒物时，用牛奶、蛋清、米汤、植物油等保护胃肠黏膜。②溶剂：口服脂溶性毒物（如汽油或煤油等）时，先用液体石蜡150～200ml，使其溶解不被吸收，然后洗胃。③活性炭吸附剂：活性炭是强力吸附剂，能吸附多种毒物。不能被活性炭很好吸附的毒物有乙醇、铁和锂等。活性炭的效用有时间依赖性，因此摄毒60分钟内给予活性炭。活性炭结合是一种饱和过程，需要应用超过毒物的足量活性炭来吸附毒物。首次1～2g/kg，加水200ml，由胃管注入，2～4小时重复应用0.5～1.0g/kg，直至症状改善。活性炭解救对氨基水杨酸盐中毒的理想比例为10∶1，推荐活性炭剂量为25～100g。应用活性炭的主要并发症有呕吐、肠梗阻和吸入性肺炎。④中和剂：强酸用弱碱（如镁乳、氢氧化铝凝胶等）中和，不要用碳酸氢钠，因其遇酸后可生成二氧化碳，使胃肠充气膨胀，有造成穿孔的危险。强碱可用弱酸类物质（如食醋、果汁等）中和。⑤沉淀剂：有些化学物与毒物作用，生成溶解度低、毒性小的物质，因而可用作洗胃剂。乳酸钙或葡萄糖酸钙与氟化物或草酸盐作用，生成氟化钙或草酸钙沉淀。2%～5%硫酸钠与可溶性钡盐作用，生成不溶性硫酸钡。生理盐水与硝酸银作用生成氯化银。⑥解毒药：解毒药与体内存留毒物起中和、氧化和沉淀等化学作用，使毒物失去毒性。根据毒物种类不同，选用1∶5000高锰酸钾液，可使生物碱、蕈类氧化而解毒。通常洗胃液配制见表9-2-4。

5）洗胃并发症：胃穿孔或出血，吸入性肺炎或窒息等。

表9-2-4　洗胃液配制和应用注意要点

洗胃液配制	毒物种类	注意要点
清水或生理盐水	砷、硝酸银、溴化物及不明原因中毒	
1∶5000高锰酸钾	镇静催眠药、阿片类、烟碱、生物碱、氰或砷化物、无机磷或士的宁	1605等硫代类OPI中毒禁用
2%碳酸氢钠	OPI、氨基甲酸酯类、拟菊酯类、苯、铊、汞、硫、铬、硫酸亚铁或磷	敌百虫或强酸（硫酸、硝酸或盐酸）中毒禁用

笔记

续表

洗胃液配制	毒物种类	注意要点
0.3% H_2O_2	阿片类、士的宁、氰化物或高锰酸钾	
1% ~3%鞣酸	吗啡类、辛可芬、洋地黄、阿托品、颠茄、发芽马铃薯或毒蕈	
0.3%氧化镁	阿司匹林或草酸	
5%硫酸钠	氯化钡或碳酸钡	
5% ~10%硫代硫酸钠	氰化物、丙烯腈、碘、汞、铬或砷	
石灰水上清液	氟化钠、氟硅酸钠或氟乙酰胺	
10%活性炭悬浮液	河豚或生物碱	
鸡蛋清	腐蚀性毒物、硫酸铜或铬酸盐	
液体石蜡	硫磺	口服液体石蜡后再用清水洗胃
10%面糊	碘或碘化物	

（4）导泻：洗胃后，灌入泻药以清除肠道内毒物。一般不用油脂类泻药，以免促进脂溶性毒物吸收。导泻常用聚乙二醇、硫酸钠或硫酸镁，口服或由胃管注入。镁离子吸收过多对中枢神经系统有抑制作用。肾或呼吸衰竭、昏迷和磷化锌、OPI 中毒晚期者不宜使用。

（5）灌肠：除腐蚀性毒物中毒外，用于口服中毒 6 小时以上、导泻无效及抑制肠蠕动毒物（巴比妥类、颠茄类或阿片类）中毒者。应用 1%温肥皂水连续多次灌肠。

4. 促进已吸收毒物排出

（1）强化利尿和改变尿液酸碱度

1）强化利尿：目的在于增加尿量和促进毒物排出。主要用于毒物以原形由肾脏排除的毒物中毒。根据血浆电解质和渗透压情况选用静脉液体，有心、肺和肾功能障碍者勿用此疗法。方法为：①快速大量静脉输注 5% ~10%葡萄糖溶液或 5%糖盐水溶液，每小时 500 ~1000ml；②同时静脉注射呋塞米 20 ~80mg。

2）改变尿液酸碱度：根据毒物溶解后酸碱度不同，选用相应能增强毒物排除的液体改变尿液酸碱度：①碱化尿液：弱酸性毒物（如苯巴比妥或水杨酸类）中毒，静脉应用碳酸氢钠碱化尿液（$pH \geq 8.0$），促使毒物由尿排出；②酸化尿液：碱性毒物（苯丙胺、士的宁和苯环已哌啶）中毒时，静脉输注维生素 C（4 ~8g/d）或氯化胺（2.75mmol/kg，每 6 小时一次）使尿液 $pH<5.0$。

（2）供氧：一氧化碳中毒时，吸氧可促使碳氧血红蛋白解离，加速一氧化碳排出。高压氧治疗是一氧化碳中毒的特效疗法。

（3）血液净化：一般用于血液中毒物浓度明显增高、中毒严重、昏迷时间长、有并发症和经积极支持疗法病情仍日趋恶化者。

1）血液透析（hemodialysis）：用于清除血液中分子量较小和非脂溶性的毒物（如苯巴比妥、水杨酸类、甲醇、茶碱、乙二醇和锂等）。短效巴比妥类、格鲁米特（导眠能）和 OPI 因具有脂溶性，一般不进行血液透析。氯酸盐或重铬酸盐中毒能引起急性肾衰竭，首选血液透析。一般中毒 12 小时内进行血液透析效果好。如中毒时间过长，毒物与血浆蛋白结合，则不易透出。

2）血液灌流（hemoperfusion）：血液流过装有活性炭或树脂的灌流柱，毒物被吸附后，再将血液输回患者体内。此法能吸附脂溶性或与蛋白质结合的化学物，能清除血液中巴比妥类（短效、长效）和百草枯等，是目前最常用的中毒抢救措施。血液灌流时，血液正常成分如血小板、白细胞、凝血因子、葡萄糖、二价阳离子也能被吸附排出。因此，中毒患者进行血液灌流后，需要监测血液成分。

笔记

3）血浆置换(plasmapheresis)：本疗法用于清除游离或与蛋白质结合的毒物，特别适用于生物毒(如蛇毒、蕈中毒)及砷化氢等溶血毒物中毒。一般需在数小时内置换3～5L血浆。

5. 解毒药

（1）金属中毒解毒药：此类药物多属螯合剂(chelating agent)，常用的有氨羧螯合剂和巯基螯合剂(表9-2-5)。①依地酸钙钠(disodium calcium ethylene diamine tetraacetate，EDTA Ca-Na_2)：本品是最常用的氨羧螯合剂，可与多种金属形成稳定而可溶的金属螯合物排出体外，用于治疗铅中毒。1g加于5%葡萄糖液250ml，稀释后静脉滴注，每日一次，连用3天为一疗程，间隔3～4天后可重复用药。②二巯丙醇(dimercaprol，BAL)：此药含有活性巯基(-SH)，巯基解毒药进入体内可与某些金属形成无毒、难解离但可溶的螯合物由尿排出。此外，还能夺取已与酶结合的重金属，使该酶恢复活力，从而达到解毒的目的。用于治疗砷、汞中毒。急性砷中毒治疗剂量：第1～2天，2～3mg/kg，每4～6小时一次，肌内注射；第3～10天，每天2次。本药不良反应有恶心、呕吐、腹痛、头痛或心悸等。③二巯丙磺钠(二巯基丙磺酸钠，sodium dimercaptopropansulfonate，DMPS)：作用与二巯丙醇相似，但疗效较好，不良反应少。用于治疗汞、砷、铜或锑等中毒。汞中毒时，用5%二巯丙磺钠5ml，每日1次，肌内注射，用药3天为一疗程，间隔4天后可重复用药。④二巯丁二钠(sodium dimercaptosuccinate，DMS)：用于治疗锑、铅、汞、砷或铜等中毒。急性锑中毒出现心律失常时，首次2.0g，注射用水10～20ml稀释后缓慢静脉注射，此后每小时一次，每次1.0g，连用4～5次。

表9-2-5　毒物络合剂的应用

毒物种类	毒物络合剂
铅、锰中毒	依地酸钙钠、促排灵
砷、汞、锑中毒	二巯丙醇、二巯丁二钠或二巯丙磺钠
铁、镍、铊中毒	二乙基二硫化氨基甲酸钠或去铁胺

（2）高铁血红蛋白血症解毒药：亚甲蓝(美蓝)：小剂量亚甲蓝可使高铁血红蛋白还原为正常血红蛋白，用于治疗亚硝酸盐、苯胺或硝基苯等中毒引起的高铁血红蛋白血症。剂量：1%亚甲蓝5～10ml(1～2mg/kg)稀释后静脉注射，根据病情可重复应用。药液注射外渗时易引起组织坏死。

（3）氰化物中毒解毒药：中毒后，立即吸入亚硝酸异戊酯。继而3%亚硝酸钠溶液10ml缓慢静脉注射。随即用50%硫代硫酸钠50ml缓慢静脉注射。适量的亚硝酸盐使血红蛋白氧化，产生一定量的高铁血红蛋白，后者与血液中氰化物形成氰化高铁血红蛋白。高铁血红蛋白还能夺取已与氧化型细胞色素氧化酶结合的氰离子；氰离子与硫代硫酸钠作用，转变为毒性低的硫氰酸盐排出体外。

（4）甲吡唑(fomepizole)：它和乙醇是治疗乙二醇(ethylene glycol)和甲醇(methanol)中毒的有效解毒药。甲吡唑和乙醇都是乙醇脱氢酶(ADH)抑制剂，前者较后者作用更强。乙二醇能引起肾衰竭，甲醇能引起视力障碍或失明。在暴露甲醇和乙二醇后未出现中毒表现前给予甲吡唑，可预防其毒性；出现中毒症状后给予可阻滞病情进展。乙二醇中毒患者肾损伤不严重时，应用甲吡唑可避免血液透析。静脉负荷量15mg/kg，加入100ml以上生理盐水中或5%葡萄糖溶液输注30分钟以上。维持量10mg/kg，每12小时一次，连用4次。

（5）奥曲肽(octreotide)：它能降低胰岛β细胞作用，用于治疗磺酰脲(sulfonylurea)类药物过量引起的低血糖。它抑制胰岛素分泌较生长抑素强2倍。有过敏反应者禁用。成人剂量50～100μg，每8～12小时皮下注射或静脉输注。

（6）胰高血糖素(glucagons)：能诱导释放儿茶酚胺，是β受体拮抗剂和钙通道阻滞剂中毒

笔记

的解毒剂，也可用在普鲁卡因、奎尼丁和三环抗抑郁药过量。主要应用指征是心动过缓和低血压。首次剂量5～10mg静脉注射。上述剂量可以反复注射。维持用药输注速率1～10mg/h。常见不良反应为恶心和呕吐。

（7）中枢神经抑制剂解毒药

1）纳洛酮(naloxone)：是阿片类麻醉药的解毒药，对麻醉镇痛药引起的呼吸抑制有特异性拮抗作用。近年来临床发现，纳洛酮不仅对急性酒精中毒有催醒作用，对各种镇静催眠药，如地西泮(diazepam)等中毒也有一定疗效。机体处于应激状态时，促使腺垂体释放β-内啡肽，可引起心肺功能障碍。纳洛酮是阿片受体拮抗剂，能拮抗β-内啡肽对机体产生的不利影响。纳洛酮0.4～0.8mg静脉注射。重症患者1小时后重复一次。

2）氟马西尼(flumazenil)：是苯二氮䓬类中毒的解毒药。

（8）OPI中毒解毒药：应用阿托品和碘解磷定(pralidoxime iodide，PAM)。

6. 预防并发症 惊厥时，保护患者避免受伤；卧床时间较长者，要定时翻身，以免发生坠积性肺炎、压疮(pressure sores)或血栓栓塞性疾患等。

（三）慢性中毒的治疗

1. 解毒疗法 慢性铅、汞、砷、锰等中毒可采用金属中毒解毒药。用法详见本节“急性中毒的治疗”部分。

2. 对症疗法 有周围神经病、震颤麻痹综合征、中毒性肝病、中毒性肾病、白细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血的中毒患者，治疗参见有关章节。

【预防】

（一）加强防毒宣传

在厂矿、农村、城市居民中结合实际情况，因时、因地制宜地进行防毒宣传，向群众介绍有关中毒的预防和急救知识。在初冬宣传预防煤气中毒常识；喷洒农药或防鼠、灭蚊蝇季节，向群众宣传防治农药中毒常识。

（二）加强毒物管理

严格遵守有关毒物管理、防护和使用规定，加强毒物保管。防止化学物质跑、冒、滴、漏。厂矿中有毒物车间和岗位，加强局部和全面通风，以排出毒物。遵守车间空气中毒物最高允许浓度规定，加强防毒措施。注意废水、废气和废渣治理。

（三）预防化学性食物中毒

食用特殊的食品前，要了解有无毒性。不要吃有毒或变质的动植物性食物。不易辨认有无毒性的蕈类，不可食用。河豚、木薯、附子等经过适当处理后，可消除毒性，如无把握不要进食。不宜用镀锌器皿存放酸性食品，如清凉饮料或果汁等。

（四）防止误食毒物或用药过量

盛药物或化学物品的容器要加标签。医院、家庭和托儿所的消毒液和杀虫药要严加管理。医院用药和发药要进行严格查对制度，以免误服或用药过量。家庭用药应加锁保管，远离小孩。精神病患者用药，更要有专人负责。

（五）预防地方性中毒病

地方饮水中含氟量过高，可引起地方性氟骨症。经过打深井、换水等方法改善水源预防。地方井水含钡量过高，可引起地方性麻痹病，应设法降低饮水含钡量。棉子油中含棉酚，食后可引起中毒。棉子油加碱处理，使棉酚形成棉酚钠盐，即可消除毒性。

（柴艳芬）

第二节 农药中毒

笔记

农药(pesticide)是指用来杀灭害虫、啮齿动物、真菌和莠草等防治农业病虫害的药品。农药

种类很多，目前常用的包括杀虫药（OPI、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和甲脒类等）、灭鼠药（rodenticide）和除草剂（herbicide）等。农药在生产、运输、分销、贮存和使用过程中不注意防护及摄入农药污染食物和故意服毒发生中毒。

农药在使用过程中因效果不好或对人畜毒性太大而不断被淘汰或被新品种替代。在20世纪50年代，有机氯类杀虫药（organochlorine insecticides，如滴滴涕、甲氧滴滴涕和六六六等）是最早开发和广泛使用的一种农药。该类药稳定，对人畜毒性小，但在土壤、食品和生物体内残存时间持久，造成环境污染和生态环境破坏，动物实验发现，尚能增加肝癌发病率，许多国家已禁用。20世纪60年代，世界各地普遍生产和使用OPI。据不完全统计，世界上能合成有效的OPI数百种，其中大量生产的有四十余种。20世纪70年代后，相继生产氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和甲脒类等新型农业杀虫药。1982年，我国停止生产六六六，并限制使用此类农药。目前，我国不断淘汰对人畜毒性较大的OPI。2007年起，我国为保护粮食、蔬菜和水果等农产品的质量安全，停止使用对硫磷、甲基对硫磷、甲胺磷、磷胺和久效磷5种高毒OPI。到2009年，基本消除有机氯类杀虫药（氯丹、灭蚁灵和滴滴涕）的生产、使用和进出口。在农业生产中，由于鼠类破坏庄稼，灭鼠药应用广泛，也易引起人体中毒。本节重点介绍OPI、氨基甲酸酯类杀虫药和灭鼠药中毒。

一、急性有机磷杀虫药中毒

急性有机磷杀虫药中毒（acute organic phosphorus insecticides poisoning，AOPIP）是指OPI进入体内抑制乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）活性，引起体内生理效应部位ACh大量蓄积，出现毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统等中毒症状和体征，严重者常死于呼吸衰竭。

OPI属于有机磷酸酯或硫化磷酸酯类化合物，大都为油状液体，呈淡黄色至棕色，稍有挥发性，有大蒜臭味，除敌百虫外，难溶于水，不易溶于多种有机溶剂，在酸性环境中稳定，在碱性环境中易分解失效。甲拌磷和三硫磷耐碱，敌百虫遇碱能变成毒性更强的敌敌畏。常用剂型有乳剂、油剂和粉剂等。其基本化学结构式如图9-2-1。R和R′为烷基、芳基、羟胺基或其他取代基团，X为烷氧基、丙基或其他取代基，Y为氧或硫。

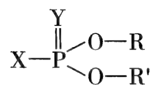


图9-2-1 OPI结构通式

【OPI分类】

由于取代基不同，各种OPI毒性相差很大。国内生产的OPI的毒性按大鼠急性经口进入体内的半数致死量（LD_{50}）分为4类，对OPI中毒有效抢救具有重要参考价值。

（一）剧毒类

LD_{50}<10mg/kg，如甲拌磷（thimet，3911）、内吸磷（demeton，1059）、对硫磷（parathion，1605）、速灭磷（mevinphos）和特普（tetron，tetraethylpyrophosphate，TEPP）等。

（二）高毒类

LD_{50} 10～100mg/kg，如甲基对硫磷（methylparathion）、甲胺磷（methamidophos）、氧乐果（omethoate）、敌敌畏（dichlorvos 或 dichlorphos，DDVP）、磷胺（phosphamidon）、久效磷（monocrotophos）、水胺硫磷（isocarbophos）、杀扑磷（methidathion）和亚砜磷（methyloxydemeton）等。

（三）中度毒类

LD_{50} 100～1000mg/kg，如乐果（rogor，dimethoate）、倍硫磷（fenthion）、除线磷（dichlofenthion）、乙硫磷（1240）、敌百虫（disperex）、乙酰甲胺磷（acephate）、二嗪磷（diazinon）和亚胺硫磷（phosmet）等。

（四）低毒类

LD_{50} 1000～5000mg/kg，如马拉硫磷（malathion 或 karbofos，4049）、辛硫磷（phoxim）、甲基乙酯磷（methylacetophos）、碘硫磷（iodfenphos）、氯硫磷（phosphorus chloride）和溴硫磷

笔记

(bromophos)等。

【病因】

(一)生产中毒

在生产过程中引起中毒的主要原因是在杀虫药精制、出料和包装过程中,手套破损或衣服和口罩污染;也可因生产设备密闭不严,OPI"跑、冒、滴、漏"或污染手、皮肤及吸入中毒。

(二)使用中毒

在使用过程中,施药人员喷洒时,药液污染皮肤或湿透衣服由皮肤吸收及吸入空气中 OPI 所致;配药时手沾染原液也可引起中毒。

(三)生活中毒

故意吞服、误服、摄入 OPI 污染的水或食品;滥用 OPI 治疗皮肤病或驱虫也会发生中毒。

【毒物代谢】

OPI 主要经胃肠、呼吸道及皮肤黏膜吸收。吸收后迅速分布于全身各器官,其中以肝内浓度最高,其次为肾、肺、脾等,肌肉和脑含量最少。OPI 主要在肝内进行生物转化和代谢。有的 OPI 氧化后毒性反而增强,如对硫磷通过肝细胞微粒体氧化酶系统氧化为对氧磷,后者对 ChE 抑制作用要比前者强 300 倍;内吸磷氧化后首先形成亚砜,其抑制 ChE 的能力增加 5 倍,经水解后毒性降低。在肝内,敌百虫侧链脱去氧化氢转化为敌敌畏,毒性增强,而后经水解、脱胺、脱烷基等降解后失去毒性。马拉硫磷在肝内经酯酶水解而解毒。OPI 吸收后 6~12 小时血中浓度达高峰,24 小时内通过肾由尿排泄,48 小时后完全排出体外。

OPI 进入人体后,迅速与 ChE 结合形成稳定的磷酰化胆碱酯酶,不易水解,失去分解乙酰胆碱(acetylcholine,Ach)的能力,ACh 大量蓄积于神经末梢,过度兴奋胆碱能神经,出现一系列毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状。真性 ChE 存在于胆碱能神经末梢突触间隙,特别是运动神经终板突触后膜皱褶中的胆碱能神经元内。假性 ChE 广泛存在于神经胶质细胞、血浆、肝、肾、肠,对 Ach 特异性低,但可水解其他胆碱酯类,如琥珀胆碱。

【中毒机制】

OPI 能抑制许多酶,但对人畜毒性主要表现在抑制 ChE。体内 ChE 分为真性胆碱酯酶(genuinecholinesterase)或乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase,AChE)和假性胆碱酯酶或丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase)两类。真性 ChE 主要存在于脑灰质、红细胞、交感神经节和运动终板中,水解 Ach 的作用最强。假性 ChE 存在于脑白质的神经胶质细胞、血浆、肝、肾、肠黏膜下层和一些腺体中,能水解丁酰胆碱,难以水解 Ach,严重肝损害时,其活性减弱。OPI 抑制真性 ChE 后,在神经末梢恢复较快,少部分被抑制的真性 ChE 第二天基本恢复。红细胞真性 ChE 受抑制后,一般不能自行恢复,待数月红细胞再生后才能恢复。假性 ChE 对 OPI 敏感,但抑制后恢复较快。

OPI 毒性作用是与真性 ChE 酯解部位结合成稳定的磷酰化胆碱酯酶(图 9-2-2),使 ChE 丧失分解 ACh 能力,致大量 ACh 积聚引起毒蕈碱、烟碱样和中枢神经系统症状,严重者常死于呼吸衰竭。

长期暴露于 OPI,ChE 活力明显下降,但临床症状较轻,可能因人体对积聚的 ACh 耐受性增强。

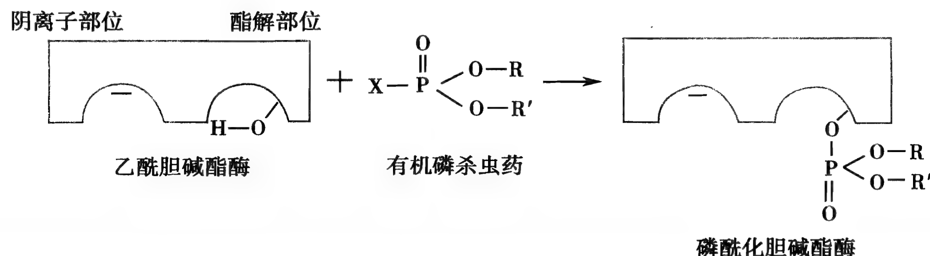


图 9-2-2 真性 ChE 形成磷酰化胆碱酯酶示意图

笔记

【临床表现】

（一）急性中毒

急性中毒发病时间和症状与毒物种类、剂量、侵入途径和机体状态（如空腹或进餐）密切相关。口服中毒在10分钟至2小时发病；吸入后约30分钟发病；皮肤吸收后约2～6小时发病。可为个体、家庭成员或群体中毒。中毒后，出现急性胆碱能危象（acute cholinergic crisis），表现为：

1. **毒蕈碱样症状**（muscarinic signs） 又称M样症状。主要是副交感神经末梢过度兴奋，类似毒蕈碱样作用。平滑肌痉挛表现为瞳孔缩小、腹痛、腹泻；括约肌松弛表现为大小便失禁；腺体分泌增加表现为大汗、流泪和流涎；气道分泌物增多表现为咳嗽、气促、呼吸困难、双肺干性或湿性啰音，严重者发生肺水肿。

2. **烟碱样症状**（nicotinic signs） 又称N样症状。在横纹肌神经肌肉接头处ACh蓄积过多，出现肌纤维颤动、全身肌强直性痉挛，也可出现肌力减退或瘫痪，呼吸肌麻痹引起呼吸衰竭或停止。交感神经节节后纤维末梢释放儿茶酚胺，表现为血压增高和心律失常。

3. **中枢神经系统症状** 血AChE浓度明显降低而脑AChE浓度>60%时，通常不出现中毒症状和体征，脑AChE浓度<60%时，出现头晕、头痛、烦躁不安、谵妄、抽搐和昏迷，有的发生呼吸、循环衰竭死亡。

4. **局部损害** 有些OPI接触皮肤后发生过敏性皮炎、皮肤水泡或剥脱性皮炎；污染眼部时，出现结膜充血和瞳孔缩小。

（二）迟发性多发神经病

急性重度和中度OPI（甲胺磷、敌敌畏、乐果和敌百虫等）中毒患者症状消失后2～3周出现迟发性多发神经病（delayed polyneuropathy），表现为感觉、运动型多发性神经病变，主要累及肢体末端，发生下肢瘫痪、四肢肌肉萎缩等。目前认为这种病变不是ChE受抑制引起，可能是由于OPI抑制神经靶酯酶（neuropathy target esterase，NTE），使其老化所致。全血或红细胞ChE活性正常；神经-肌电图检查提示神经源性损害。

（三）中间型综合征

中间型综合征（intermediate syndrome）多发生在重度OPI（甲胺磷、敌敌畏、乐果、久效磷）中毒后24～96小时及复能药用量不足的患者，经治疗胆碱能危象消失、意识清醒或未恢复和迟发性多发神经病发生前，突然出现屈颈肌和四肢近端肌无力和第Ⅲ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经支配的肌肉无力，出现睑下垂、眼外展障碍、面瘫和呼吸肌麻痹，引起通气障碍性呼吸困难或衰竭，可导致死亡。其发病机制与ChE长期受抑制，影响神经肌肉接头处突触后功能有关。全血或红细胞ChE活性在30%以下；高频重复刺激周围神经的肌电图检查，肌诱发电位波幅进行性递减。

【实验室检查】

（一）血ChE活力测定

血ChE活力是诊断OPI中毒的特异性实验指标，对判断中毒程度、疗效和预后极为重要。以正常人血ChE活力值作为100%，急性OPI中毒时，ChE活力值在70%～50%为轻度中毒；50%～30%为中度中毒；30%以下为重度中毒。对长期OPI接触者，血ChE活力值测定可作为生化监测指标。

（二）尿中OPI代谢物测定

在体内，对硫磷和甲基对硫磷氧化分解为对硝基酚，敌百虫代谢为三氯乙醇。尿中测出对硝基酚或三氯乙醇有助于诊断上述毒物中毒。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

诊断需根据：

笔记

1. OPI 暴露史;

2. OPI 相关中毒症状及体征,特别是出现呼出气大蒜味、瞳孔缩小、多汗、肺水肿、肌纤维颤动和昏迷的患者;

3. 全血 ChE 活力不同程度降低;

4. 血、胃内容物 OPI 及其代谢物检测。

此外,诊断时尚需注意:乐果和马拉硫磷中毒患者,病情好转后,在数日至一周后可突然恶化,可再次出现 OPI 急性中毒症状或突然死亡。此种临床“反跳”现象可能与残留在体内的 OPI 重吸收或解毒药停用过早有关。

(二) 鉴别诊断

OPI 中毒应与中暑、急性胃肠炎或脑炎等鉴别,尚需与拟除虫菊酯类中毒(皮肤红色丘疹或大疱样损害及血 ChE 活力正常)及甲脒类中毒(发绀、瞳孔扩大及出血性膀胱炎)鉴别。

(三) 急性中毒诊断分级

1. **轻度中毒** 仅有 M 样症状,ChE 活力 70% ~50%。

2. **中度中毒** M 样症状加重,出现 N 样症状,ChE 活力 50% ~30%。

3. **重度中毒** 具有 M、N 样症状,并伴有肺水肿、抽搐、昏迷、呼吸肌麻痹和脑水肿,ChE 活力 30% 以下。

【治疗】

(一) 迅速清除毒物

立即将患者撤离中毒现场。彻底清除未被机体吸收入血的毒物,如迅速脱去污染衣服,用肥皂水清洗污染皮肤、毛发和指甲;眼部污染时,用清水、生理盐水、2% 碳酸氢钠溶液或 3% 硼酸溶液冲洗。口服中毒者,用清水、2% 碳酸氢钠溶液(敌百虫中毒者忌用)或 1∶5000 高锰酸钾溶液(对硫磷中毒者忌用)反复洗胃,即首次洗胃后保留胃管,间隔 3 ~4 小时重复洗胃,直至洗出液清亮为止。然后用硫酸钠 20 ~40g 溶于 20ml 水,口服,观察 30 分钟,无导泻作用时,再口服或经鼻胃管注入水 500ml。

(二) 紧急复苏

OPI 中毒常死于肺水肿、呼吸肌麻痹、呼吸中枢衰竭。对上述患者,要紧急采取复苏措施:清除呼吸道分泌物,保持呼吸道通畅,给氧,据病情应用机械通气。肺水肿应用阿托品,不能应用氨茶碱和吗啡。心脏停搏时,行体外心脏按压复苏等。

(三) 解毒药

在清除毒物过程中,同时应用 ChE 复能药和胆碱受体拮抗药治疗。

1. **用药原则** 根据病情,要早期、足量、联合和重复应用解毒药,并且选用合理给药途径及择期停药。中毒早期即联合应用抗胆碱能药与 ChE 复能药才能取得更好疗效。

2. **ChE 复能药**(cholinesterase reactivator) 肟类化合物能使被抑制的 ChE 恢复活性。其原理是肟类化合物吡啶环中季胺氮带正电荷,能被磷酰化胆碱酯酶的阴离子部位吸引,其肟基与磷酰化胆碱酯酶中磷形成结合物,使其与 ChE 酯解部位分离,恢复真性 ChE 活性(图 9-2-3)。

ChE 复能药尚能作用于外周 N_2受体,对抗外周 N 胆碱受体活性,能有效解除烟碱样毒性作用,对 M 样症状和中枢性呼吸抑制作用无明显影响。所用药物如下:

(1) 氯解磷定(pyraloxime methylchloride,PAM-CI,氯磷定):复能作用强,毒性小,水溶性大,可供静脉或肌肉注射,是临床上首选的解毒药。

首次给药要足量,指征为外周 N 样症状(如肌颤)消失,血液 ChE 活性恢复 50% ~60% 以上。如洗胃彻底,轻度中毒无需重复给药。中度中毒首次足量给药后一般重复 1 ~2 次即可,重度中毒首次给药后 30 ~60 分钟未出现药物足量指征时,应重复给药。如口服大量乐果中毒、昏迷时间长、对 ChE 复能药疗效差及血 ChE 活性低者,解毒药维持剂量要大,时间可长达 5 ~7 天。

笔记

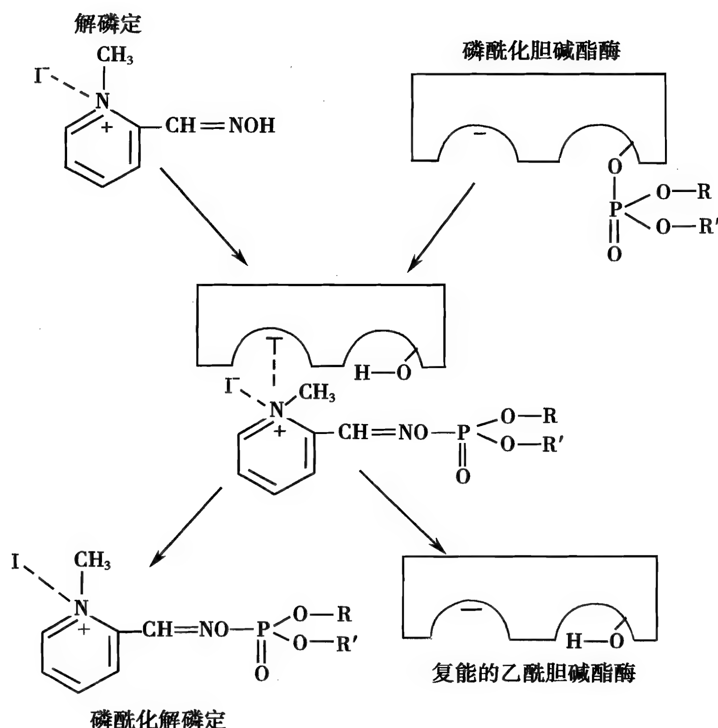


图 9-2-3 真性 ChE 复能过程示意图

通常，中毒表现消失，血 ChE 活性在 50% ~60% 以上，即可停药。

（2） 碘解磷定（pralidoxime methoiodide，PAM-I，解磷定）：复能作用较差，毒性小，水溶性小，仅能静脉注射，是临床上次选的解毒药。

（3） 双复磷（obidoxime，DMO_4）：重活化作用强，毒性较大，水溶性大，能静脉或肌肉注射。

ChE 复能药对甲拌磷、内吸磷、对硫磷、甲胺磷、乙硫磷和辛硫磷等中毒疗效好，对敌敌畏、敌百虫中毒疗效差，对乐果和马拉硫磷中毒疗效不明显。双复磷对敌敌畏及敌百虫中毒疗效较碘解磷定为好。ChE 复能药对中毒 24 ~48 小时后已老化的 ChE 无复活作用。对 ChE 复能药疗效不佳者，加用胆碱受体拮抗药（表 9-2-6）。

表 9-2-6 OPI 中毒患者用药

治疗药	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
胆碱酯酶复能药			
氯解磷定（g）	0.5 ~0.75	0.75 ~1.5	1.5 ~2.0
碘解磷定（g）	0.4	0.8 ~1.2	1.0 ~1.6
双复磷（g）	0.125 ~0.25	0.5	0.5 ~0.75
胆碱受体拮抗药			
阿托品（mg）	2 ~4	5 ~10	10 ~20

ChE 复能药不良反应有短暂眩晕、视力模糊、复视、血压升高等。用量过大能引起癫痫样发作和抑制 ChE 活力。碘解磷定剂量较大时，尚有口苦、咽干、恶心，注射速度过快可导致暂时性呼吸抑制；双复磷不良反应较明显，有口周、四肢及全身麻木和灼热感，恶心、呕吐和颜面潮红，剂量过大可引起室性期前收缩和传导阻滞，有的发生中毒性肝病。

3. 胆碱受体拮抗药（cholinoceptor blocking drugs） 胆碱受体分为 M 和 N 二类。M 有三个

笔记

亚型:M_1、M_2和 M_3。肺组织有 M_1受体,心肌为 M_2受体,平滑肌和腺体上主要有 M_3受体;N 受体有 N_1和 N_2二个亚型,神经节和节后神经元为 N_1受体,骨骼肌上为 N_2受体。

由于 OPI 中毒时,积聚的 ACh 首先兴奋中枢 N 受体,使 N 受体迅速发生脱敏反应,对 ACh 刺激不再发生作用,并且脱敏的 N 受体还能改变 M 受体构型,使 M 受体对 ACh 更加敏感,对 M 受体拮抗药(如阿托品)疗效降低。因此,联合应用外周与中枢性抗胆碱能药具有协同作用。

(1) M 胆碱受体拮抗药:又称外周性抗胆碱能药。阿托品和山莨菪碱等主要作用于外周 M 受体,能缓解 M 样症状,对 N 受体无明显作用。根据病情,阿托品每 10 ~ 30 分钟或 1 ~ 2 小时给药一次(表 9-2-6),直到患者 M 样症状消失或出现"阿托品化"。阿托品化指征为口干、皮肤干燥、心率增快(90 ~ 100 次/分)和肺湿啰音消失。此时,应减少阿托品剂量或停用。如出现瞳孔明显扩大、神志模糊、烦躁不安、抽搐、昏迷和尿潴留等为阿托品中毒,应立即停用阿托品。

(2) N 胆碱受体拮抗药:又称中枢性抗胆碱能药(如东莨菪碱、苯那辛、苄托品、丙环定等),对中枢 M 和 N 受体作用强,对外周 M 受体作用弱。盐酸戊乙奎醚(penehyclidine,长托宁)对外周 M 受体和中枢 M、N 受体均有作用,但选择性作用于 M_1、M_3受体亚型,对位于心脏的 M_2受体作用极弱,对心率无明显影响,较阿托品抗胆碱作用强,尚能改善毒蕈碱症状,有效剂量小,作用时间(半衰期约 6 ~ 8 小时)长,且在脑内组织维持时间长,不良反应少,首次用药需与氯解磷定合用。

根据 OPI 中毒程度选用药物:轻度患者单用胆碱酯酶复能药;中、重度患者可联合应用胆碱酯酶复能药与胆碱受体拮抗药。两药合用时,应减少胆碱受体拮抗药(阿托品)用量,以免发生中毒。

4. 复方制剂 是将生理性拮抗剂与中毒酶复能药组成的复方制剂。国内有解磷注射液(每支含阿托品 3mg、苯那辛 3mg 和氯磷定 400mg)。首次剂量:轻度中毒 1/2 ~ 1 支肌注;中度中毒 1 ~ 2 支;重度中毒 2 ~ 3 支。但尚需分别另加氯解磷定,轻度中毒 0 ~ 0.5g,中度中毒 0.5 ~ 1.0g,重度中毒 1.0 ~ 1.5g。

对重度患者,症状缓解后逐渐减少解毒药用量,待症状基本消失,全血胆碱酯酶活力升至正常的 50% ~ 60% 后停药观察,通常至少观察 3 ~ 7 天再出院。

(四) 对症治疗

重度 OPI 中毒患者常伴有多种并发症,如酸中毒、低钾血症、严重心律失常、脑水肿等。特别是合并严重呼吸和循环衰竭时如处理不及时,应用的解毒药尚未发挥作用患者即已死亡。

(五) 中间型综合征治疗

立即给予人工机械通气。同时应用氯磷定每次 1.0g,肌注,酌情选择给药间隔时间,连用 2 ~ 3 天。积极对症治疗。

【预防】

对生产和使用 OPI 人员要进行宣传,普及防治中毒常识;在生产和加工 OPI 的过程中,严格执行安全生产制度和操作规程;搬运和应用农药时应做好安全防护。对于慢性接触者,应定期体检和测定全血胆碱酯酶活力。

(柴艳芬)

二、急性百草枯中毒

百草枯(paraquat,PQ)又名克芜踪(gramoxone),为联吡啶杂环化合物,是全球使用的除草剂,对人、畜有很强毒性作用。PQ 分二氯化物和二硫酸甲酯盐两种,呈白色结晶,易溶于水,在酸或中性溶液中稳定。1882 年合成,1962 年用作农业除草剂。急性 PQ 中毒(acute paraquat poi-

笔记

soning）是指口服吸收后突出表现为进行性弥漫性肺纤维化，最终死于呼吸衰竭及（或）MODS。病死率90% ~100%。

【病因和发病机制】

常为口服自杀或误服中毒。成年人口服致死量为2 ~6g。也可经皮肤、呼吸道吸收及静脉注射中毒。

口服PQ接触部位会出现腐蚀性损伤，吸收后迅速分布到全身组织器官，1 ~4小时血浓度达高峰，很少与血浆蛋白结合。肺组织（含量为血液的十倍或数十倍）及骨骼肌浓度最高。人体PQ很少降解，24小时经肾排出50% ~70%，约30%随粪排出，也可经乳汁排出。实验发现，静注PQ后6小时，80% ~90%经肾排出，24小时后几乎完全排出。PQ还可透过血脑屏障引起脑损伤。

PQ中毒机制尚不完全清楚，主要参与体内细胞氧化还原反应，形成大量活性氧自由基及过氧化物离子，引起组织细胞膜脂质过氧化，导致MODS或死亡。过氧化物离子损伤Ⅰ、Ⅱ型肺泡上皮，肺表面活性物质生成减少。因肺组织对PQ的主动摄取和蓄积特性，损伤破坏严重，服毒者4 ~15天渐进性出现不可逆性肺纤维化和呼吸衰竭，最终死于顽固性低氧血症。有人称为PQ肺（paraquet lung）。

【病理】

PQ肺基本病变为增殖性细支气管炎和肺泡炎。1周内死亡者，肺泡细胞充血、肿胀、变性和坏死，肺泡间隔断裂及融合，出现肺水肿、透明膜形成，肺重量增加；1周以上死亡者，肺间质细胞增生、肺间质增厚和肺纤维化。肺纤维化多发生在中毒后5 ~9天，2 ~3周达高峰。也可见肾小管、肝中央小叶细胞坏死、心肌炎性变及肾上腺皮质坏死等。

【临床表现】

中毒患者表现与毒物摄入途径、量、速度及身体基础健康状态有关。

（一）局部损伤

接触部位皮肤迟发出现红斑、水疱、糜烂、溃疡和坏死。口服中毒者，口腔、食管黏膜灼伤及溃烂。毒物污染眼部时，可灼伤结膜或角膜。吸入者可出现鼻出血。

（二）系统损伤

1. 呼吸系统　吞入PQ后主要损伤肺，2 ~4天逐渐出现咳嗽、呼吸急促（可因代谢性酸中毒、误吸或急性肺泡炎所致）及肺水肿，也可发生纵隔气肿和气胸。肺损伤者多于2 ~3周死于弥漫性肺纤维化所致呼吸衰竭。迅速出现发绀和昏迷者，死亡较快。

2. 消化系统　服毒后胸骨后烧灼感、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃肠道穿孔和出血。1 ~3天出现肝损伤和肝坏死。

3. 其他　还可出现心悸、胸闷、气短、中毒性心肌炎症状；头晕、头痛、抽搐或昏迷；PQ吸收后24小时发生肾损害，表现血尿、蛋白尿或急性肾衰竭；也可出现溶血性贫血或DIC、休克。MODS者常于数天内死亡。

【实验室检查】

1. 毒物测定　疑为PQ中毒时，取患者胃液或血标本检测PQ。血PQ浓度≥30mg/L，预后不良。服毒6小时后，尿液可测出PQ。

2. 影像学检查　肺X线或CT检查可协助诊断。早期呈下肺野散在细斑点状阴影，可迅速发展为肺水肿样改变。

【诊断】

根据患者毒物接触史、肺损伤的突出表现及毒物测定诊断。

【治疗】

目前，对PQ中毒患者尚无特效解毒药。

笔记

(一)复苏

1. 保持气道通畅 监测血氧饱和度或动脉血气。轻、中度低氧血症不宜常规供氧,吸氧会加速氧自由基形成,增强 PQ 毒性和病死率。PaO_2<40mmHg 或出现 ARDS 时,可吸入 21% 以上浓度氧气,维持 PaO_2≥70mmHg。严重呼吸衰竭患者,机械通气治疗效果也不理想。

2. 低血压 常为血容量不足,快速静脉补液恢复有效血容量。

3. 器官功能支持 上消化道出血者,应用质子泵抑制药,如奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)或泮托拉唑(pantoprazole);出现症状性急性肾衰竭者,可考虑血液透析。

(二)减少毒物吸收

1. 清除毒物污染 即刻脱去 PQ 污染的衣物,用肥皂水冲洗污染皮肤;口服者,用复方硼砂漱口液或氯己定(洗必泰)漱口;眼污染者,用 2%~4% 碳酸氢钠溶液冲洗 15 分钟,继而生理盐水冲洗。

2. 催吐和洗胃 口服中毒者,立即刺激咽喉部催吐;用碱性液体(如肥皂水)充分洗胃;洗胃后给予胃动力药(吗丁啉、莫沙必利)促进排泄;服毒 1 小时内用白陶土 60g 或活性炭 30g 吸附。

3. 导泻 洗胃后予番泻叶(10~15g 加 200ml 开水浸泡后凉服)或硫酸镁、甘露醇、大黄导泻。

(三)增加毒物排出

1. 强化利尿 积极充分静脉补液后,应用呋塞米维持尿量 200ml/h。

2. 血液净化 应尽早(2~4 小时)进行,首先选用血液灌流,其 PQ 清除率为血液透析的5~7 倍。

(四)其他治疗

1. 免疫抑制药 早期静脉应用大剂量甲泼尼龙、地塞米松或(和)环磷酰胺。

2. 抗氧化剂(antioxidants) 如应用大剂量维生素 C 或 E、过氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine,NAC)、还原型谷胱甘肽、乌司他丁(ulilnastatin)或依达拉奉(edaravone)等。大剂量氨溴索也能直接清除体内自由基,减轻百草枯急性肺损伤作用,促进肺泡表面活性物质生成。

3. 抗纤维化药 吡啡尼酮(pirfenidone)抑制成纤维细胞生物活性和胶原合成,防止、逆转纤维化及瘢痕形成。

4. PQ 竞争剂 普萘洛尔(10~20mg,口服,3 次/日)可促使与肺组织结合的 PQ 释放。小剂量左旋多巴能竞争性抑制 PQ 通过血脑屏障。

(五)中药治疗

贯叶连翘提取物有抗脂质过氧化作用。当归、川芎提取物能增加一氧化氮合成,降低肺动脉压,减轻肺组织损伤。

【预防】

预防胜于治疗。PQ 应集中管理使用,严禁私存;盛装 PQ 药液器皿应有警告标志,以防误服;使用前应进行安全防护教育,使用时应穿长衣长裤和戴防护镜,不宜暴露皮肤和逆风喷洒。

(柴艳芬)

三、氨基甲酸酯类杀虫剂中毒

氨基甲酸酯类杀虫剂中毒(carbamate insecticide poisoning)又称氨基甲酸酯类农药中毒,是指机体在意外或服毒自杀等方式接触氨基甲酸酯杀虫剂后,因毒物在体内抑制 ChE 活性,而引起以毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状为特征的临床中毒表现。氨基甲酸酯类杀虫剂主要

笔记

有萘基氨基甲酸酯类（如西维因）、苯基氨基甲酸酯类（如叶蝉散）、杂环二甲基氨基甲酸酯类（如异索威）、杂环甲基氨基甲酸酯类（如呋喃丹）、氨基甲酸肟酯类（如涕灭威）等品种，因其对昆虫选择性强、作用迅速、残毒低等特点，目前广泛应用于农业生产。

【病因】

生产性中毒主要发生在加工生产、成品包装和使用过程，若自服或误服中毒者病情较重。

【毒物的吸收和代谢】

多数氨基甲酸酯类杀虫剂可经消化道、呼吸道侵入机体，也可经皮肤黏膜缓慢吸收。吸收后分布于肝、肾、脂肪和肌肉中，其他组织中的含量甚低。在肝进行代谢，一部分经水解、氧化或与葡萄糖醛酸结合而解毒，一部分以原形或其代谢产物迅速由肾排泄，24 小时可排出 90%以上。

【发病机制】

氨基甲酸酯类杀虫药的立体结构式与乙酰胆碱（ACh）相似，可与 ChE 阴离子部位和酯解部位结合，形成可逆性的复合物，即氨基甲酰化，使其失去水解 ACh 的活力，引起 ACh 蓄积，刺激胆碱能神经兴奋，产生相应的临床表现。但氨基甲酰化 ChE 易被水解，酶活性常在数小时内自然恢复，故临床症状较有机磷农药中毒轻且恢复较快。

【临床表现】

生产性中毒主要通过呼吸道和皮肤吸收，中毒后 2 ~6 小时发病；口服中毒发病较快，可在 10 ~30 分钟内出现中毒症状。

临床表现与有机磷农药中毒相似，主要为 ACh 蓄积相关的毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状。患者主要临床表现有：头晕、乏力、视力模糊、恶心、呕吐、腹痛、流涎、多汗、食欲减退和瞳孔缩小等；重症者可出现肌纤维颤动、血压下降、意识障碍、抽搐、肺水肿、脑水肿、心肌损害等。

多数氨基甲酸酯杀虫剂较难通过血脑屏障，因此其中枢神经系统中毒症状通常较有机磷农药中毒时相对要轻。

【诊断】

根据接触史、临床表现和血 ChE 活性降低，诊断并不困难。需要注意的是氨基甲酸酯类杀虫剂中毒导致 ChE 活性抑制是可逆的，酶活性通常在 15 分钟下降至最低水平，30 ~40 分钟后可恢复到 50% ~60%，60 ~120 分钟后血 ChE 活力基本恢复正常，因此血 ChE 活性测定在氨基甲酸酯类杀虫剂中毒时应用受限。对诊断困难病例，可考虑测定血、尿、胃灌洗液中的毒物及其代谢产物。

【鉴别诊断】

本病需要与有机磷农药中毒、毒蘑菇（毒蝇鹅膏菌）中毒相鉴别。需要警惕的是，急性下壁心肌梗死时可产生过度迷走反应，出现类似胆碱酯酶抑制时的临床表现，心电图（ECG）和心肌损伤标志物的测定有助于鉴别诊断。

【治疗】

（一）清除毒物

皮肤、头发、指甲污染区用肥皂水或清水彻底清洗，洗胃（早期经胃肠道途径摄入毒物患者）用温水或 1% ~2% 碳酸氢钠溶液。氨基甲酸酯类杀虫剂中毒早期可考虑用活性炭，但须权衡利弊。施救人员应注意保护患者气道及自身防护。

（二）阿托品

应用足量的阿托品是氨基甲酸酯类杀虫剂中毒的重要治疗措施。阿托品初始剂量 2 ~5mg，静脉注射，可重复注射。阿托品临床应用可参考本章第二节有机磷杀虫药中毒。

胆碱酯酶复能药对氨基甲酸酯杀虫剂引起的 ChE 抑制无复活作用，且存在一定的不良反

笔记

应，故在明确诊断氨基甲酸酯类杀虫剂中毒患者中禁用胆碱酯酶复能药。

（于学忠）

四、灭鼠药中毒

灭鼠药（rodenticide）是指可以杀灭啮齿类动物（如鼠类）的化合物。国内外已有十余种灭鼠药。目前，灭鼠药广泛用于农村和城市，而绝大多数灭鼠药在摄入后对人畜产生很强的毒力，因此国内群体和散发灭鼠药中毒事件屡有发生。按灭鼠药起效的急缓和灭鼠药毒理作用分类，对有效救治灭鼠药中毒，具有重要参考价值。

【中毒分类】

（一）按灭鼠药起效急缓分类

1. 急性灭鼠药 鼠食后24小时内致死，包括毒鼠强（tetramine，化学名四亚甲基二砜四胺）和氟乙酰胺（fluoroacetamide）。

2. 慢性灭鼠药 鼠食后数天内致死，包括抗凝血类敌鼠钠盐（diphacinone-Na）和灭鼠灵即华法林（warfarin）等。

（二）按灭鼠药的毒理作用分类

1. 抗凝血类灭鼠药

（1）第一代抗凝血高毒灭鼠药：灭鼠灵、克灭鼠（coumafuryl）、敌鼠钠盐、氯敌鼠（chlorophacinone）。

（2）第二代抗凝血剧毒灭鼠药：溴鼠隆（brodifacoum）和溴敌隆（bromadiolone）。

2. 兴奋中枢神经系统类灭鼠药 毒鼠强、氟乙酰胺和氟乙酸钠。

3. 其他类灭鼠药 有增加毛细血管通透性药物安妥（ANTU）；抑制烟酰胺代谢药杀鼠优（pyrinuron）；有机磷酸酯类毒鼠磷（phosazetin）；无机磷类杀鼠剂磷化锌（zinc phosphide）；维生素B_6拮抗剂鼠立死（crimidine）。

【病因】

灭鼠药中毒的常见原因有：

1. 误食、误用灭鼠药制成的毒饵。

2. 有意服毒或投毒。

3. 二次中毒 灭鼠药被动、植物摄取后，以原形存留其体内，当人食用或使用中毒的动物或植物后，造成二次中毒。

4. 皮肤接触或呼吸道吸入 在生产加工过程中，经皮肤接触或呼吸道吸入引起中毒。

【中毒机制】

（一）毒鼠强

对人致死量为一次口服5～12mg（0.1～0.2mg/kg），对中枢神经系统有强烈的兴奋性，中毒后出现剧烈的惊厥。有研究显示导致惊厥的中毒机制是毒鼠强拮抗中枢神经系统抑制性神经递质γ-氨基丁酸（GABA）。当GABA对中枢神经系统的抑制作用被毒鼠强拮抗后，出现过度兴奋而导致惊厥。由于其剧烈的毒性和化学稳定性，易造成二次中毒，且目前无解毒药。

（二）氟乙酰胺

人口服致死量为0.1～0.5g，经消化道、呼吸道及皮肤接触进入机体，经脱胺（钠）后形成氟乙酸，氟乙酸与三磷酸腺苷和辅酶结合，在草酰乙酸作用下生成氟柠檬酸。由于氟柠檬酸与柠檬酸虽在化学结构上相似，但不能被乌头酸酶作用，反而拮抗乌头酸酶，使柠檬酸不能代谢产生乌头酸，中断三羧酸循环，称之为“致死代谢合成”。同时，因柠檬酸代谢堆积，丙酮酸代谢受阻，使心、脑、肺、肝和肾脏细胞发生变性、坏死，导致肺、脑水肿。氟乙酰胺也易造成二次中毒。

笔记

（三）溴鼠隆

干扰肝脏利用维生素K，抑制凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及影响凝血酶原合成，导致凝血时间延长。其分解产物苄叉丙酮能严重破坏毛细血管内皮作用。

（四）磷化锌

人致死量4.0mg/kg。口服后在胃酸作用下分解产生磷化氢和氯化锌。磷化氢抑制细胞色素氧化酶，使神经细胞内呼吸功能障碍。氯化锌对胃黏膜的强烈刺激与腐蚀作用导致胃出血、溃疡。磷化锌吸入后会对心血管、内分泌、肝和肾功能产生严重损害，发生多脏器功能衰竭。

【临床特点与诊断要点】

详见表9-2-7。

表9-2-7 灭鼠药中毒的临床特点与诊断要点一览表

灭鼠药种类	诊断依据		
	中毒病史	主要临床特点	诊断要点
毒鼠强	误服、误吸、误用与皮肤接触及职业密切接触史	经呼吸道或消化道黏膜迅速吸收后导致严重阵挛性惊厥和脑干刺激的癫痫大发作	1. 薄层层析法和气相色谱分析，检出血、尿及胃内容物中毒物成分 2. 中毒性心肌炎致心律失常和ST段改变 3. 心肌酶谱增高和肺功能损害
氟乙酰胺	同上	潜伏期短，起病迅速 临床分三型： 1. 轻型：头痛、头晕、视力模糊、乏力、四肢麻木、抽动、口渴、呕吐、上腹痛 2. 中型：除上述症状，尚有分泌物多、烦躁、呼吸困难、肢体痉挛、心肌损害、血压下降 3. 重型：昏迷、惊厥、严重心律失常、瞳孔缩小、肠麻痹、二便失禁、心肺功能衰竭	1. 巯靛反应法在中毒患者检测标本中，查出氟乙酰胺或氟乙酸钠代谢产物氟乙酸 2. 气相色谱法检出氟乙酸钠 3. 血与尿中柠檬酸含量增高、血酮↑↑、血钙↓↓ 4. CK明显↑↑↑ 5. 心肌损伤ECG表现：QT延长，ST-T改变
溴鼠隆	同上	1. 早期：恶心、呕吐、腹痛、低热、食欲不佳、情绪不好 2. 中晚期：皮下广泛出血、血尿、鼻和牙龈出血、咯血、呕血、便血和心、脑、肺出血、休克	1. 出血时间延长，凝血时间和凝血酶原时间延长 2. Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝血因子减少或活动度下降 3. 血、尿和胃内容物中检出毒物成分
磷化锌	同上	1. 轻者表现：胸闷、咳嗽、口咽/鼻咽发干和灼痛、呕吐、腹痛 2. 重者表现：惊厥、抽搐、肌肉抽动、口腔黏膜糜烂、呕吐物有大蒜味 3. 严重者表现：肺水肿、脑水肿、心律失常、昏迷、休克	1. 检测标本中检出毒物成分 2. 血中检出血磷↑↑ 3. 心、肝和肾功能异常

【临床救治】

详见表9-2-8。

笔记

表 9-2-8 灭鼠药中毒临床救治一览表

灭鼠药种类	综合疗法	特效疗法
毒鼠强	1. 迅速洗胃:越早疗效越好 2. 清水洗胃后,胃管内注入: (1) 活性炭 50~100g 吸附毒物 (2) 20%~30%硫酸镁导泻 3. 保护心肌:静滴极化液,1,6二磷酸果糖和维生素 B_6 4. 禁用阿片类药	1. 抗惊厥:推荐苯巴比妥和地西泮联用 (1) 地西泮每次 10~20mg 静注或 50~100mg 加入 10% 葡萄糖液 250ml 静滴,总量 200mg (2) 苯巴比妥钠 0.1g,每 6~12 小时肌注,用 1~3 天 (3) γ-羟基丁酸钠 60~80mg/(kg·h) 静滴 (4) 异丙酚 2~12mg/(kg·h)静滴 (5) 硫喷妥钠 3mg/(kg·h)间断静注,直至抽搐停止 (6) 二巯基丙磺酸钠 0.125~0.25g,每 8 小时一次,肌注,第 1~2 天;0.125g,每 12 小时一次,肌注,第 3~4 天;0.125g,每天 1 次,肌注,第 5~7 天 2. 血液净化(血液灌流、血液透析、血浆置换)加速毒鼠强排出体外
氟乙酰胺	1. 迅速洗胃:越早越好 2. 1:5000 高锰酸钾溶液或 0.15% 石灰水洗胃,使其氧化或转化为不易溶解的氟乙酰(酸)钙而减低毒性 3. 活性炭:尽早应用活性炭 4. 支持治疗:保护心肌、纠正心律失常;惊厥患者在控制抽搐同时应气管插管保护气道;昏迷患者考虑应用高压氧疗法	1. 特效解毒剂:乙酰胺(acetamide,解氟灵),每次2.5~5.0g,肌注,3 次/天;或按 0.1~0.3g/(kg·d)计算总量,分 3 次肌注。重症患者,首次肌注剂量为全日量的 1/2 即 10g,连用 5~7 天/疗程 2. 血液净化(血液灌流、血液透析):考虑用于重度中毒患者
溴鼠隆	1. 立即清水洗胃,催吐,导泻 2. 胃管内注入活性炭 50~100g 吸附毒物 3. 胃管内注入 20%~30% 硫酸镁导泻	1. 特效对抗剂:根据疗效反应调整剂量 (1) PT 显著延长者:维生素 K_1 5~10mg 肌注(成人或>12 岁儿童);1~5mg 肌注(<12 岁儿童) (2) 出血患者:初始剂量维生素 K_1 10~20mg(成人或>12 岁儿童),5mg(<12岁儿童),稀释后缓慢静脉注射,根据治疗反应重复剂量,或静滴维持 2. 严重出血患者同时输新鲜冰冻血浆 300~400ml
磷化锌	1. 皮肤接触中毒:应更换衣服,清洗皮肤 2. 吸入中毒:应立即转移患者,置于空气新鲜处 3. 口服中毒:应考虑洗胃、导泻 (1) 洗胃前:应考虑控制抽搐和气道保护 (2) 洗胃:反复洗至无磷臭味、澄清液止。不常规推荐用 0.2% 硫酸铜溶液或 1:5000 高锰酸钾溶液洗胃 (3) 导泻:洗胃毕后立即导泻,用硫酸钠 20~30g 或石蜡油 100ml 口服导泻。禁用硫酸镁、蓖麻油及其他油类 4. 对症支持治疗	目前尚无磷化锌中毒特效治疗手段,临床上主要以支持治疗和对症治疗为主

笔记

(于学忠)

第三节　急性毒品中毒

【概述】

毒品(narcotics)是指国家规定管制能使人成瘾的麻醉(镇痛)药(narcotic analgesics)和精神药(psychotropic drugs),其具有药物依赖性(drug dependence)、危害性和非法性。毒品是一个相对概念,用作治疗目的即为药品,滥用(abuse 或 misuse)即为毒品。我国毒品不包括烟草和酒类中成瘾物质。国际上通称的药物滥用即我国俗称的吸毒。短时间内滥用、误用或故意使用大量毒品超过耐受量产生相应临床表现时称为急性毒品中毒(acute narcotics poisoning)。急性毒品中毒者常死于呼吸或循环衰竭、意外损伤等。全球有 200 多个国家和地区存在毒品滥用。2005 年底,世界吸毒人数已超过 2.54 亿,吸食的毒品主要有大麻、苯丙胺类、海洛因、可卡因和氯胺酮等。我国急性毒品中毒患者多见于吸毒者,主要分布于广东、广西、云南等沿海和边境地区,吸食的毒品主要为海洛因和苯丙胺类毒品。

吸毒除损害身体健康外,还给公共卫生、社会、经济和政治带来严重危害。第一次国际禁毒会议于 1909 年在上海召开,13 个国家派代表参加,讨论阿片国际管制问题,并通过了麻醉品管制的"四项原则",该原则被吸收到国际禁毒公约中。目前毒品中毒已成为许多国家继心、脑血管疾病和恶性肿瘤后的重要致死原因。为号召全球人民共同抵御毒品危害,联合国把每年 6 月 26 日确定为"国际禁毒日(International Day Against Drug Abuse and Illicit Trafficking)"。为保证人民身体健康和社会安定,我国政府对制毒、贩毒和吸毒行为加大了打击力度。

【毒品分类】

我国将毒品分为麻醉(镇痛)药和精神药两类。本文重点介绍常见毒品。

(一) 麻醉(镇痛)药

1. 阿片类　阿片(opium)也称鸦片,是由未成熟的罂粟蒴果浆汁风干获取的干燥物,具有强烈镇痛、止咳、止泻、麻醉、镇静和催眠等作用。阿片含有二十余种生物碱(如吗啡、可待因、蒂巴因和罂粟碱等),其中蒂巴因与吗啡和可待因作用相反,改变其化学结构后能形成具有强大镇痛作用的埃托啡。罂粟碱不作用于体内阿片受体。阿片类镇痛药(opioid analgesics)能作用于体内阿片受体,包括天然阿片制剂(natural opiates)、半合成阿片制剂(表 9-2-9)和人工合成阿片制剂(表 9-2-10)。体内尚有作用于阿片受体的内源性阿片类肽(endogenous opioid peptides),药理作用与阿片类镇痛药相似。

2. 可卡因类　包括可卡因、古柯叶和古柯膏等。可卡因(化学名苯甲酰甲基芽子碱,benzoylmethylecgonine)为古柯叶中提取的古柯碱。

3. 大麻类(cannabis)　滥用最多的是印度大麻,主要含有的精神活性物质依次为 Δ^9-四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol,Δ^9-THC)、大麻二酚、大麻酚及其相应的酸。大麻类包括大麻叶、大麻树脂和大麻油等。

表 9-2-9　天然和半合成阿片制剂

天然阿片制剂	氢可酮(hydrocodone)
吗啡(morphine)	二氢可待因(dihydrocodeine)
可待因(codeine)	氢吗啡酮(hydromorphone)
蒂巴因(thebaine)	羟吗啡酮(oxymorphone)
半合成阿片制剂	丁丙诺啡(buprenorphine)
海洛因(heroin)	埃托啡(etorphine)
羟考酮(oxycodone)	烟酰吗啡(nicomorphine)

笔记

表 9-2-10 人工合成阿片制剂

美沙酮(methadone)	非那左辛(phenazocine)
哌替啶(pethidine)	曲马多(tramadol)
芬太尼(fentanyl)	洛哌丁胺(loperamide)
阿芬太尼(alfentanil)	罗通定(rotundine)
舒芬太尼(sufentanil)	布桂嗪(bucinnazine)
雷米芬太尼(remifentanil)	二氢埃托啡(dihydroetorphine)
卡芬太尼(carfentanil)	阿法罗定(alphaprodine)
喷他佐辛(pentazocine)	丙氧芬(propoxyphene)

(二) 精神药

1. 中枢抑制药 镇静催眠药(sedative hypnotic drugs)和抗焦虑药(antianxiety drugs)中毒详见本篇第二章第五节。

2. 中枢兴奋药(central stimulants) 滥用的有苯丙胺(amphetamine,AA)及其衍生物,如甲基苯丙胺(methamphetamine,MA,俗称冰毒)、3,4-亚甲二氧基苯丙胺(3,4-methylene-dioxyamphetamine,MDA)和3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylene-dioxy methamphetamine,MDMA,俗称摇头丸)等。

3. 致幻药(hallucinogens) 包括麦角二乙胺(lysergide)、苯环己哌啶(phencyclidine,PCP)、西洛西宾和麦司卡林等。氯胺酮(ketamine)俗称K粉,是PCP衍生物,属于一类精神药品。

【中毒原因】

绝大多数毒品中毒为滥用引起。滥用方式包括口服、吸入(如鼻吸、烟吸或烫吸)、注射(如皮下、肌肉、静脉或动脉)或黏膜摩擦(如口腔、鼻腔或直肠)。有时误食、误用或故意大量使用也可中毒。毒品中毒也包括治疗用药过量或频繁用药超过人体耐受所致。使用毒品者伴以下情况时易发生中毒:①严重肝、肾疾病;②严重肺部疾病;③胃排空延迟;④严重甲状腺或肾上腺皮质功能减低;⑤阿片类与酒精或镇静催眠药同时服用时;⑥体质衰弱的老年人。滥用中毒绝大多数为青少年。

【中毒机制】

(一) 麻醉药

1. 阿片类药 阿片类药入体途径不同,其毒性作用起始时间也不同。口服1~2小时、鼻腔黏膜吸入10~15分钟、静注10分钟、肌注30分钟或皮下注射约90分钟发生作用。阿片类药作用时间取决于肝脏代谢速度,约90%以无活性代谢物经尿排出,小部分以原形经尿及胆汁、胃液随粪便排出。一次用药后,24小时绝大部分排出体外,48小时后尿中几乎测不出。脂溶性阿片类药(如吗啡、海洛因、丙氧芬、芬太尼和丁丙诺啡)入血液后很快分布于体内组织,包括胎盘组织,贮存于脂肪组织,多次给药可延长作用时间。在体内,吗啡在肝脏与葡萄糖醛酸结合或脱甲基形成去甲基吗啡;海洛因与阿片受体亲和力低,较吗啡亲脂性大,易通过血脑屏障,血中半衰期3~9分钟,经体内酯酶水解成6-单乙酰吗啡,45分钟代谢为吗啡在脑内起作用;去甲哌替啶为哌替啶活性代谢产物,神经毒性强,易致抽搐。

体内阿片受体(opioid receptor)主要有μ(μ_1、μ_2)、κ和δ三类,集中在痛觉传导通路及相关区域(导水管周围灰质、蓝斑、边缘系统和中缝大核),此外,还分布于感觉神经末梢、肥大细胞和胃肠道。阿片类受体的遗传变异能解释个体间对内源或外源性阿片类物质(opioids)反应的某些差异。阿片受体介导阿片类药的药理效应。成年人与儿童体内阿片受体数目相似。阿片类药分为阿片受体激动药(agonists)和部分激动药(agonists/antagonists)。激动药主要激动μ受体,包括吗啡、哌替啶、美沙酮、芬太尼和可待因等;部分激动药主要激动κ受体,对μ受体有不同程度拮抗作用,此类药有喷他佐辛、丁丙诺啡和布托啡诺等。进入体内的阿片类药通过激活

笔记

中枢神经系统内阿片受体起作用，产生镇痛、镇静、抑制呼吸、致幻或欣快等作用。长期应用者易产生药物依赖性。阿片依赖性或戒断综合征可能具有共同发病机制，主要是摄入的阿片类药与阿片受体结合，使内源性阿片样物质（内啡肽）生成受抑制，停用阿片类药后，内啡肽不能很快生成补充，即会出现戒断现象。

通常成年人干阿片口服致死量为2～5g；吗啡肌注急性中毒量为60mg，致死量约为250～300mg，首次应用者口服120mg或肌注30mg以上即可发生中毒，药物依赖者24小时静注硫酸吗啡5g也可不出现中毒；可待因中毒剂量200mg，致死量800mg；海洛因中毒量为50～100mg，致死量为750～1200mg；哌替啶致死剂量为1.0g。

2. 可卡因 是一种脂溶性物质，为古老的局麻药，有很强的中枢兴奋作用。通过黏膜吸收后迅速进入血液循环，容易通过血脑屏障，有中枢兴奋和拟交感神经作用，通过使脑内5-羟色胺和多巴胺转运体失去活性产生作用。滥用者常有很强的精神依赖性，反复大量应用还会产生生理依赖性，断药后可出现戒断症状，但成瘾性较吗啡和海洛因小。急性中毒剂量和致死量个体差异较大，中毒剂量为20mg，致死量为1200mg。但有时70kg重的成年人摄入纯可卡因70mg即可立刻死亡。急性可卡因中毒引起多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和5-HT释放，这些神经递质作用于不同受体亚型而产生多种效应，其中肾上腺素和去甲肾上腺素能分别引起心率增快、心肌收缩力增加和血压升高。可卡因对心肌细胞Na^+通道阻滞作用类似于ⅠA类抗心律失常药，急性可卡因中毒时偶见心脏传导异常。大剂量中毒时抑制呼吸中枢，静脉注射中毒可使心脏停搏。

3. 大麻 作用机制尚不清楚，急性中毒时与酒精作用相似，产生神经、精神、呼吸和循环系统损害。长期应用产生精神依赖性，而非生理依赖性。

（二）精神药

1. 苯丙胺类 AA是一种非儿茶酚胺的拟交感神经胺，分子量低，吸收后易通过血脑屏障。主要作用机制是促进脑内儿茶酚胺递质（多巴胺和去甲肾上腺素）释放，减少抑制性神经递质5-羟色胺的含量，产生神经兴奋和欣快感。急性中毒剂量个体差异很大。健康成年人口服AA致死量为20～25mg/kg。MA毒性是AA的2倍，静注10mg数分钟可出现急性中毒，有时2mg即可中毒；吸毒者静注30～50mg、耐药者静注1000mg以上才能发生中毒。

2. 氯胺酮 为新的非巴比妥类静脉麻醉药，静脉给药后首先进入脑组织发挥麻醉作用，绝大部分在肝内代谢转化为去甲氯胺酮，然后进一步代谢为具有活性的脱氢去甲氯胺酮。此外，在肝内尚可与葡萄糖醛酸结合。进入体内的氯胺酮小量以原形和绝大部分以代谢物通过肾脏排泄。氯胺酮为中枢兴奋性氨基酸递质甲基-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体特异性阻断药，选择性阻断痛觉冲动向丘脑-新皮层传导，具有镇痛作用，对脑干和边缘系统有兴奋作用，能使意识与感觉分离。对交感神经有兴奋作用，快速大剂量给予时抑制呼吸；尚有拮抗μ受体和激动κ受体作用。

【诊断】

通常根据滥用相关毒品史、临床表现、实验室检查及解毒药试验诊断，同时吸食几种毒品中毒者诊断较为困难。

（一）用药或吸食史

麻醉类药治疗中毒者病史较清楚。滥用中毒者不易询问出病史，经查体可发现应用毒品的痕迹，如经口鼻烫吸者可见鼻中隔溃疡或穿孔，静脉注射者，皮肤可见注射痕迹。

精神药品滥用常见于经常出入特殊社交和娱乐场所的青年人。

（二）急性中毒临床表现

1. 麻醉药

（1）阿片类中毒：常出现“三联征”，即昏迷、呼吸抑制和瞳孔缩小（miosis）。吗啡中毒时

笔记

"三联征"典型,并伴发绀和血压降低;海洛因中毒尚可出现非心源性肺水肿;哌替啶中毒时可出现抽搐、惊厥或谵妄、心动过速及瞳孔扩大;芬太尼中毒常引起胸壁肌强直;美沙酮中毒出现失明及下肢瘫痪。急性阿片类中毒者,大多数12小时内死于呼吸衰竭,存活48小时以上者预后较好。此外,阿片类中毒昏迷者尚可出现横纹肌溶解、肌球蛋白尿肾衰竭及腔隙综合征(compartment syndrome)。

(2) 可卡因中毒:急性重症中毒时,表现奇痒难忍、肢体震颤、肌肉抽搐、癫痫大发作、体温和血压升高、瞳孔扩大、心率增快、呼吸急促和反射亢进等。

(3) 大麻中毒:一次大量吸食会引起急性中毒,表现精神和行为异常,如高热性谵妄、惊恐、躁动不安、意识障碍或昏迷。有的出现短暂抑郁状态,悲观绝望,有自杀念头。检查可发现球结膜充血、心率增快和血压升高等。

2. 精神药

(1) 苯丙胺类中毒:表现精神兴奋、动作多、焦虑、紧张、幻觉和神志混乱等;严重者出现大汗、瞳孔扩大、血压升高、心动过速或室性心律失常、呼吸急促、高热、震颤、肌肉抽搐、惊厥或昏迷,也可发生高血压伴颅内出血,常见死亡原因为DIC、循环或肝、肾衰竭。

(2) 氯胺酮中毒:表现神经精神症状,如精神错乱、语言含糊不清、幻觉、高热及谵妄、肌颤和木僵等。

(三) 实验室检查

1. 毒物检测 口服中毒时,留取胃内容物、呕吐物或尿液、血液进行毒物定性检查,有条件时测定血药浓度协助诊断。

(1) 尿液检查:怀疑海洛因中毒时,可在4小时后留尿检查毒物。应用高效液相色谱法可检测尿液AA及代谢产物。尿液检出氯胺酮及其代谢产物也可协助诊断。

(2) 血液检测:①吗啡:治疗血药浓度为0.01~0.07mg/L,中毒的血药浓度为0.1~1.0mg/L,致死的血药浓度大于4.0mg/L。②美沙酮:治疗血药浓度为0.48~0.85mg/L,中毒血药浓度为2.0mg/L,致死血药浓度为74.0mg/L。③苯丙胺:中毒血药浓度为0.5mg/L,致死血药浓度大于2.0mg/L。

2. 其他检查

(1) 动脉血气分析:严重麻醉药类中毒者表现低氧血症和呼吸性酸中毒。

(2) 血液生化检查:血糖、电解质和肝肾功能检查。

(四) 鉴别诊断

阿片类镇痛药中毒患者出现谵妄时,可能同时使用其他精神药物或合并脑疾病所致。瞳孔缩小患者应鉴别有无镇静催眠药、酚噻嗪、OPI、可乐定中毒或脑桥出血。海洛因常掺杂其他药(如奎宁、咖啡因或安定等),中毒表现不典型时,应想到掺杂物影响。阿片类物质戒断综合征患者无认知改变,出现认知改变者,应寻找其他可能原因。

(五) 诊断性治疗

如怀疑某种毒品中毒时,给予相应解毒药后观察疗效有助于诊断。如怀疑吗啡中毒,静脉给予纳洛酮后可迅速缓解。

【治疗】

(一) 复苏支持治疗

毒品中毒合并呼吸、循环衰竭时,首先应进行复苏治疗。

1. 呼吸支持 呼吸衰竭者应采取以下措施:①保持呼吸道通畅,必要时行气管内插管或气管造口。②应用阿托品兴奋呼吸中枢,或应用中枢兴奋药安钠咖(苯甲酸钠咖啡因)、尼可刹米。禁用士的宁或印防己毒素,因其能协同吗啡引起或加重惊厥。③机械通气,应用呼气末正压

笔记

(PEEP)能有效纠正海洛因或美沙酮中毒的非心源性肺水肿。予高浓度吸氧、血管扩张药和袢利尿药。禁用氨茶碱。

2. 循环支持　血压降低者,取头低脚高位,静脉输液,必要时应用血管升压药。丙氧芬诱发的心律失常避免用ⅠA类抗心律失常药。可卡因中毒引起的室性心律失常应用拉贝洛尔或苯妥英钠治疗。

3. 纠正代谢紊乱　伴有低血糖、酸中毒和电解质平衡失常者应给予相应处理。

(二)清除毒物

1. 催吐　神志清楚者禁用阿朴吗啡催吐,以防加重毒性。

2. 洗胃　摄入致命剂量毒品时,1小时内洗胃,先用0.02%~0.05%高锰酸钾溶液洗胃,后用50%硫酸镁导泻。

3. 活性炭吸附　应用活性炭混悬液吸附未吸收的毒物。丙氧芬过量或中毒时,由于存在肠肝循环(entrohepatic circulation),多次予活性炭疗效较好。

(三)解毒药

1. 纳洛酮(naloxone)　可静脉、肌肉、皮下注射或气管内给药。阿片中毒者,静注2mg。阿片依赖中毒者3~10分钟重复,非依赖性中毒者2~3分钟重复应用,总剂量达15~20mg仍无效时,应注意合并非阿片类毒品(如巴比妥等)中毒、头部外伤、其他中枢神经系统疾病或严重脑缺氧。长半衰期阿片类(如美沙酮)或强效阿片类(如芬太尼)中毒时,需静脉输注纳洛酮。纳洛酮对吗啡的拮抗作用是烯丙吗啡的30倍,较烯丙左吗南强6倍。1mg纳络酮能对抗静脉25mg海洛因的作用。

纳洛酮对芬太尼中毒肌肉强直有效,但不能拮抗哌替啶中毒引起的癫痫发作和惊厥,对海洛因、美沙酮中毒的非心源性肺水肿无效。

2. 纳美芬(nalmefene)　治疗吗啡中毒优于纳洛酮。静注0.1~0.5mg,2~3分钟渐增剂量,最大剂量每次1.6mg。

3. 烯丙吗啡(nalorphine,纳洛芬)　化学结构与吗啡相似,对吗啡有直接拮抗作用。用于吗啡及其衍生物或其他镇痛药急性中毒的治疗。5~10mg,肌注或静注,必要时每20分钟重复,总量不超过40mg。

4. 左洛啡烷(levallorphan,烯丙左吗南)　为阿片拮抗药,能逆转阿片中毒引起的呼吸抑制。对于非阿片类中枢抑制药(如乙醇等)中毒的呼吸抑制非但不能逆转,反而加重病情。首次1~2mg静脉注射,继而5~15分钟注射0.5mg,连用1~2次。

5. 纳曲酮(naltrexone)　与纳洛酮结构相似,与阿片受体亲和力强,与μ受体的亲和力是纳络酮的3.6倍,作用强度是纳络酮的2倍、烯丙吗啡的17倍。口服吸收迅速,半衰期4~10小时,作用持续时间24小时,主要代谢物和原形由肾脏排除。试用于阿片类药中毒的解毒和预防复吸。推荐用量50mg/d。

(四)对症治疗措施

1. 高热　应用物理降温,如酒精、冰袋或冰帽等。

2. 惊厥　精神类毒品中毒惊厥者可应用硫喷妥钠或地西泮。

3. 胸壁肌肉强直　应用肌肉松弛药。

4. 严重营养不良者　应给予营养支持治疗。

【预防】

1. 加强对麻醉镇痛药和精神药品管理,专人负责保管。
2. 严格掌握适应证、用药剂量和时间,避免滥用和误用。
3. 肝、肾或肺功能障碍患者应避免使用,危重症或年老体弱者应用时减量。
4. 用作治疗药时,勿与有呼吸抑制作用的药物合用。

笔记

5. 纳洛酮治疗有效的阿片类物质中毒患者应留院观查，以防止其作用消退后再次出现阿片类毒性。

（柴艳芬）

第四节　急性乙醇中毒

乙醇(ethanol)别名酒精，是无色、易燃、易挥发的液体，具有醇香气味，能与水和大多数有机溶剂混溶。一次饮入过量酒精或酒类饮料引起兴奋继而抑制的状态称为急性乙醇中毒(acute ethanol poisoning)或称急性酒精中毒(acute alcohol poisoning)。

【病因】

工业上乙醇是重要的溶剂。酒是含乙醇的饮品，谷类或水果发酵制成的酒含乙醇浓度较低，常以容量浓度(L/L)计，啤酒为3% ~5%，黄酒12% ~15%，葡萄酒10% ~25%；蒸馏形成烈性酒，如白酒、白兰地、威士忌等含乙醇40% ~60%。酒是人们经常食用的饮料，大量饮用含乙醇高的烈性酒易引起中毒。

【发病机制】

(一) 乙醇代谢

乙醇经胃和小肠在0.5 ~3 小时内完全吸收，摄入后20 ~60 分钟达峰，分布于体内所有含水组织和体液中，包括脑和肺泡气中。血中乙醇浓度可直接反映全身的浓度。乙醇由肾和肺排出至多占总量的10%，90%在肝内代谢、分解。乙醇先在肝内由醇脱氢酶氧化为乙醛，乙醛经醛脱氢酶氧化为乙酸，乙酸转化为乙酰辅酶A 进入三羧酸循环，最后代谢为CO_2和H_2O。乙醇的代谢是限速反应。乙醇清除率为2.2mmol/(kg・h)[100mg/(kg・h)]，成人每小时可清除乙醇7g(100%乙醇9ml)。血中乙醇浓度下降速度约0.43mmol/h[20mg/(dl・h)]。虽然对血中乙醇浓度升高程度的耐受性个体差异较大，但血液乙醇致死浓度并无差异，大多数成人致死量为一次饮酒相当于纯酒精250 ~500ml。

(二) 中毒机制

1. 急性毒害作用

(1) 中枢神经系统抑制作用：乙醇具有脂溶性，可迅速透过大脑神经细胞膜，并作用于膜上的某些酶而影响细胞功能。乙醇对中枢神经系统的抑制作用，随着剂量的增加，由大脑皮质向下，通过边缘系统、小脑、网状结构到延髓。小剂量出现兴奋作用，这是由于乙醇作用于大脑细胞突触后膜苯二氮䓬-GABA 受体，从而抑制 GABA 对脑的抑制作用。血中乙醇浓度增高，作用于小脑，引起共济失调；作用于网状结构，引起昏睡和昏迷。极高浓度乙醇抑制延髓中枢引起呼吸或循环衰竭。

(2) 代谢异常：乙醇在肝细胞内代谢生成大量还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)，使之与氧化型的比值(NADH/NAD)增高，甚至可高达正常的2 ~3 倍。相继发生乳酸增高、酮体蓄积导致的代谢性酸中毒以及糖异生受阻所致低血糖。

2. 耐受性、依赖性和戒断综合征

(1) 耐受性：饮酒后产生轻松、兴奋的欣快感。继续饮酒后，产生耐受性，需要增加饮酒量才能达到原有的效果。

(2) 依赖性：为了获得饮酒后特殊快感，渴望饮酒，这是精神依赖性。生理依赖性是指机体对乙醇产生的适应性改变，一旦停用则产生难以忍受的不适感。

(3) 戒断综合征：长期饮酒后已形成身体依赖，一旦停止饮酒或减少饮酒量，可出现与酒精中毒相反的症状。机制可能是戒酒使酒精抑制 GABA 的作用明显减弱，同时血浆中去甲肾上腺素浓度升高，出现交感神经兴奋症状如多汗、战栗等。

笔记

3. 长期酗酒的危害

(1) 营养缺乏:酒饮料中每克乙醇供给29.3kJ(7kcal)热量,但不含维生素、矿物质和氨基酸等必需营养成分,因而酒是高热量而无营养成分的饮料。长期大量饮酒时进食减少,可造成明显的营养缺乏。缺乏维生素B_1可引起Wernicke-Korsakoff综合征、周围神经麻痹。叶酸缺乏可引起巨幼细胞贫血。长期饮酒饥饿时,应补充糖和多种维生素。

(2) 毒性作用:乙醇对黏膜和腺体分泌有刺激作用,可引起食管炎、胃炎、胰腺炎。乙醇在体内代谢过程中产生自由基,可引起细胞膜脂质过氧化,造成肝细胞坏死,肝功能异常。

【临床表现】

(一) 急性中毒

一次大量饮酒中毒可引起中枢神经系统抑制,症状与饮酒量和血乙醇浓度以及个人耐受性有关,临床上分为三期。

1. 兴奋期　血乙醇浓度达到11mmol/L(50mg/dl)即感头痛、欣快、兴奋。血乙醇浓度超过16mmol/L(75mg/dl),健谈、饶舌、情绪不稳定、自负、易激怒,可有粗鲁行为或攻击行动,也可能沉默、孤僻。浓度达到22mmol/L(100mg/dl)时,驾车易发生车祸。

注:国家《车辆驾驶人员血液、呼气酒精含量阈值与检验》(GB19522—2004)标准,车辆驾驶人员血液中的酒精含量大于或等于20mg/100ml,小于80mg/100ml的驾驶行为即为饮酒驾车(drinking drive);车辆驾驶人员血液中的酒精含量大于80mg/100ml的驾驶行为即为醉酒驾车(drunk drive)。

2. 共济失调期　血乙醇浓度达到33mmol/L(150mg/dl),肌肉运动不协调,行动笨拙,言语含糊不清,眼球震颤,视力模糊,复视,步态不稳,出现明显共济失调。浓度达到43mmol/L(200mg/dl),出现恶心、呕吐、困倦。

3. 昏迷期　血乙醇浓度升至54mmol/L(250mg/dl),患者进入昏迷期,表现昏睡、瞳孔散大、体温降低。血乙醇超过87mmol/L(400mg/dl)患者陷入深昏迷,心率快、血压下降,呼吸慢而有鼾音,可出现呼吸、循环麻痹而危及生命。

此外,重症患者可并发意外损伤,酸碱平衡失衡,水、电解质紊乱,低血糖症,肺炎,急性肌病,甚至出现急性肾衰竭。

(二) 戒断综合征

长期酗酒者在突然停止饮酒或减少酒量后,可发生下列4种类型戒断反应:

1. 单纯性戒断反应　在减少饮酒后6~24小时发病。出现震颤、焦虑不安、兴奋、失眠、心动过速、血压升高、大量出汗、恶心、呕吐。多在2~5天内缓解自愈。

2. 酒精性幻觉反应　患者意识清晰,定向力完整。以幻听为主,也可见幻视、错觉及视物变形。多为被害妄想,一般可持续3~4周后缓解。

3. 戒断性惊厥反应　往往与单纯性戒断反应同时发生,也可在其后发生癫痫大发作。多数只发作1~2次,每次数分钟。也可数日内多次发作。

4. 震颤谵妄反应　在停止饮酒24~72小时后,也可在7~10小时后发生。患者精神错乱,全身肌肉出现粗大震颤。谵妄是在意识模糊的情况下出现生动、恐惧的幻视,可有大量出汗、心动过速、血压升高等交感神经兴奋的表现。

【实验室检查】

1. 血清乙醇浓度　急性酒精中毒时呼出气中乙醇浓度与血清乙醇浓度相当。

2. 动脉血气分析　急性酒精中毒时可见轻度代谢性酸中毒。

3. 血清电解质浓度　急慢性酒精中毒时均可见低血钾、低血镁和低血钙。

4. 血糖浓度　急性酒精中毒时可见低血糖症。

5. 肝功能检查　慢性酒精中毒性肝病时可有明显肝功能异常。

笔记

6. 心电图检查 酒精中毒性心肌病可见心律失常和心肌损害。

【诊断与鉴别诊断】

饮酒史结合临床表现，如急性酒精中毒的中枢神经抑制症状，呼气酒味；戒断综合征的精神症状和癫痫发作；慢性酒精中毒的营养不良和中毒性脑病等表现；血清或呼出气中乙醇浓度测定可以作出诊断。本病需与引起意识障碍的其他疾病相鉴别，如镇静催眠药中毒、一氧化碳中毒、脑血管意外、糖尿病昏迷、颅脑外伤等。

【治疗】

（一）急性中毒

1. 轻症患者无需治疗，兴奋躁动的患者必要时加以约束。

2. 共济失调患者应休息，做好安全防护，以免发生意外损伤。

3. 昏迷患者应注意是否同时服用其他药物。重点是维持生命脏器的功能：①维持气道通畅，供氧充足，必要时人工呼吸、气管插管；②维持循环功能，注意血压、脉搏，静脉输入5%葡萄糖盐水溶液；③心电监测心律失常和心肌损害；④保暖，维持正常体温；⑤维持水、电解质、酸碱平衡，血镁低时补镁。治疗 Wernicke 脑病，可肌注维生素 B_1 100mg。

4. 强迫利尿对急性乙醇中毒无效。严重急性中毒时可用血液透析促使体内乙醇排出。透析指征有：血乙醇含量>108mmol/L（500mg/dl），伴酸中毒或同时服用甲醇或其他可疑药物时。

5. 低血糖是急性乙醇中毒最严重并发症之一，应密切监测血糖水平。急性意识障碍者可考虑静脉注射50%葡萄糖100ml，肌注维生素 B_1、维生素 B_6 各100mg，以加速乙醇在体内氧化。对烦躁不安或过度兴奋者，可用小剂量地西泮，避免用吗啡、氯丙嗪、苯巴比妥类镇静药。

（二）戒断综合征

患者应安静休息，保证睡眠。加强营养，给予维生素 B_1、B_6。有低血糖时静脉注射葡萄糖。重症患者宜选用短效镇静药控制症状，而不致嗜睡和共济失调。常选用地西泮，根据病情每1～2小时口服地西泮5～10mg。病情严重者可静脉给药。症状稳定后，可给予维持镇静的剂量，每8～12小时服药一次。以后逐渐减量，一周内停药。有癫痫病史者可用苯妥英钠。有幻觉者可用氟哌啶醇。

（三）专科会诊

酗酒者应接受精神科医生治疗。

【预后】

急性酒精中毒多数预后良好。若有心、肺、肝、肾病变者，昏迷长达10小时以上，或血中乙醇浓度>87mmol/L（400mg/dl）者，预后较差。饮酒驾车或醉酒驾车者易发生车祸可招致死亡。长期饮酒可导致中毒性脑、周围神经、肝、心肌等病变以及营养不良，预后与疾病的类型和程度有关。早期发现、早期治疗可以好转。

【预防】

急性酒精中毒和其他酒精相关疾病是可预防性疾病，应积极响应世界卫生组织《减少有害使用酒精全球战略》（2010年）。

（于学忠）

第五节 镇静催眠药中毒

镇静催眠药是中枢神经系统抑制药，具有镇静、催眠作用，过大剂量可麻醉全身，包括延髓。一次大剂量服用可引起急性镇静催眠药中毒（acute sedative-hypnotic poisoning）。长期滥用催眠药可引起耐药性和依赖性而导致慢性中毒。突然停药或减量可引起戒断综合征。

笔记

【病因】

1950年前常用的镇静催眠药是巴比妥类，随后由苯二氮䓬类药物取代。当前镇静催眠药主要分为：

(一) 苯二氮䓬类

1. 长效类(半衰期>30小时) 氯氮䓬(chlordiazepoxide)、地西泮(diazepam)、氟西泮(flurazepam)。

2. 中效类(半衰期6~30小时) 阿普唑仑、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮。

3. 短效类(半衰期<6小时) 三唑仑(triazolam)。

(二) 巴比妥类

1. 长效类(作用时间6~8小时) 巴比妥和苯巴比妥(鲁米那)。

2. 中效类(作用时间3~6小时) 戊巴比妥、异戊巴比妥、布他比妥。

3. 短效类(作用时间2~3小时) 司可巴比妥、硫喷妥钠。

(三) 非巴比妥非苯二氮䓬类(中效~短效)

水合氯醛、格鲁米特(glutethimide，导眠能)、甲喹酮(methaqualone，安眠酮)、甲丙氨酯(meprobamate，眠尔通)。

(四) 吩噻嗪类(抗精神病药)

抗精神病药(antipsychotics)是指能治疗各类精神病及各种精神症状的药物，又称强安定剂或神经阻滞剂。按药物侧链结构不同可分为三类：①脂肪族：例如氯丙嗪(chlorpromazine)；②哌啶类：如硫利达嗪(甲硫达嗪)；③哌嗪类：如奋乃静、氟奋乃静和三氟拉嗪。

【发病机制】

(一) 药代动力学

镇静催眠药均具有脂溶性，其吸收、分布、蛋白结合、代谢、排出以及起效时间和作用时间，都与药物的脂溶性有关。脂溶性强的药物易通过血脑屏障，作用于中枢神经系统，起效快，作用时间短，称为短效药。

(二) 中毒机制

1. 苯二氮䓬类 中枢神经抑制作用与增强GABA能神经的功能有关。在神经突触后膜表面有由苯二氮䓬类受体、GABA受体和氯离子通道组成的大分子复合物。苯二氮䓬类与受体结合后，可加强GABA与GABA受体结合的亲和力，使与GABA受体偶联的氯离子通道开放而增强GABA对突触后的抑制功能。

2. 巴比妥类 对GABA能神经有与苯二氮䓬类相似的作用，但由于两者在中枢神经系统的分布有所不同，作用也有所不同。苯二氮䓬类主要选择性作用于边缘系统，影响情绪和记忆力。巴比妥类分布广泛，但主要作用于网状结构上行激活系统而引起意识障碍。巴比妥类对中枢神经系统的抑制有剂量-效应关系，随着剂量的增加，由镇静、催眠到麻醉，以至延髓麻痹。

3. 非巴比妥非苯二氮䓬类 该类镇静催眠药物对中枢神经系统作用与巴比妥类相似。

4. 吩噻嗪类 主要作用于网状结构，能减轻焦虑紧张、幻觉妄想和病理性思维等精神症状。这类作用是药物抑制中枢神经系统多巴胺受体，减少邻苯二酚氨生成所致。该类药物又能抑制脑干血管运动和呕吐反射，阻断α肾上腺素能受体，抗组胺及抗胆碱能等作用。

吩噻嗪类药物临床用途较广，其中氯丙嗪使用最广泛。本组药物口服后肠道吸收很不稳定，有抑制肠蠕动作用，在肠内常可滞留很长时间，吸收后分布于全身组织，以脑及肺组织中含量最多，主要经肝代谢，大部分以葡萄糖醛酸盐或硫氧化合物形式排泄。药物排泄时间较长，半衰期达10~20小时，作用持续数天。

(三) 耐受性、依赖性和戒断综合征

各种镇静催眠药均可产生耐受性和依赖性，因而都可引起戒断综合征。发生机制尚未完全

笔记



阐明。长期服用苯二氮草类使苯二氮草类受体减少，是发生耐受的原因之一。长期服用苯二氮草类突然停药时，发生苯二氮草类受体密度上调而出现戒断综合征。巴比妥类、非巴比妥类以及乙醇发生耐受性、依赖性和戒断综合征的情况更为严重。

【临床表现】

（一）急性中毒

1. 巴比妥类药物中毒　一次服大剂量巴比妥类，引起中枢神经系统抑制，症状严重程度与剂量有关。

（1）轻度中毒：嗜睡、情绪不稳定、注意力不集中、记忆力减退、共济失调、发音含糊不清、步态不稳和眼球震颤。

（2）重度中毒：进行性中枢神经系统抑制，由嗜睡到深昏迷。呼吸抑制由呼吸浅而慢到呼吸停止。可出现低血压或休克、肌张力下降、腱反射消失、大疱样皮损等表现。长期昏迷患者可并发肺炎、肺水肿、脑水肿和肾衰竭。

2. 苯二氮草类药物中毒　中枢神经系统抑制较轻，主要症状是嗜睡、头晕、言语含糊不清、意识模糊和共济失调。很少出现严重的症状如长时间深度昏迷和呼吸抑制等。如果出现，应考虑同时服用了其他镇静催眠药或酒等因素。

3. 非巴比妥非苯二氮草类中毒　其症状虽与巴比妥类中毒相似，但有其自身特点。

（1）水合氯醛中毒：可有心律失常和肝、肾功能损害。

（2）格鲁米特中毒：意识障碍有周期性波动。有抗胆碱能神经症状，如瞳孔散大等。

（3）甲喹酮中毒：可有明显的呼吸抑制，出现锥体束征（如肌张力增强、腱反射亢进和抽搐等）。

（4）甲丙氨酯中毒：常有血压下降。

4. 吩噻嗪类中毒　最常见的为锥体外系反应，临床表现有以下三类：①震颤麻痹综合征；②静坐不能（akathisia）；③急性肌张力障碍反应，例如斜颈、吞咽困难和牙关紧闭等。对氯丙嗪类药物有过敏的患者，即使治疗剂量也有引起剥脱性皮炎、粒细胞缺乏症及胆汁淤积性肝炎而死亡者。一般认为当一次剂量达2～4g时，可有急性中毒反应。由于这类药物有明显抗胆碱能作用，患者常有心动过速、高温及肠蠕动减少；对α肾上腺素能阻滞作用导致血管扩张及血压降低。由于药物具有奎尼丁样膜稳定及心肌抑制作用，中毒患者有心律失常、心电图PR及QT间期延长，ST段和T波变化。一次过量也可有锥体外系症状，中毒后有昏迷和呼吸抑制；全身抽搐少见。

（二）慢性中毒

长期滥用大量催眠药的患者可发生慢性中毒，除有轻度中毒症状外，常伴有精神症状，主要有以下三点：

1. 意识障碍和轻躁狂状态　出现一时性躁动不安或意识蒙胧状态。言语兴奋、欣快、易疲乏，伴有震颤、咬字不清和步态不稳等。

2. 智能障碍　记忆力、计算力和理解力均有明显下降，工作学习能力减退。

3. 人格变化　患者丧失进取心，对家庭和社会失去责任感。

（三）戒断综合征

长期服用大剂量镇静催眠药患者，突然停药或迅速减少药量时，可发生戒断综合征。主要表现为自主神经兴奋性增高和轻重度神经和精神异常。

1. 轻症　最后一次服药后1日内或数日内出现焦虑、易激动、失眠、头痛、厌食、无力和震颤。2～3日后达到高峰，可有恶心、呕吐和肌肉痉挛。

2. 重症　突然停药后1～2日出现痫性发作（部分患者也可在停药后7～8天出现），有时出现幻觉、妄想、定向力丧失、高热和谵妄，数日至3周内恢复，患者用药量多为治疗量5倍以上，时

笔记

间超过1个月。用药量大、时间长而骤然停药者症状严重。

滥用巴比妥类者停药后发病较多、较早，且症状较重，出现癫痫样发作及轻躁狂状态者较多。滥用苯二氮䓬类者停药后发病较晚，原因可能与中间代谢产物排出较慢有关，症状较轻，以焦虑和失眠为主。

【实验室检查】

1. 血、尿及胃液药物浓度测定 对诊断有参考意义。血清苯二氮䓬类浓度对判断中毒严重程度有限，因其活性代谢物半衰期及个人药物排出速度不同。

2. 血液生化检查 如血糖、尿素氮、肌酐和电解质等。

3. 动脉血气分析

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 急性中毒 有服用大量镇静催眠药史，出现意识障碍和呼吸抑制及血压下降。胃液、血液、尿液中检出镇静催眠药或其代谢产物。

2. 慢性中毒 长期滥用大量催眠药，出现轻度共济失调和精神症状。

3. 戒断综合征 长期滥用催眠药突然停药或急速减量后出现焦虑、失眠、谵妄和癫痫样发作。

（二）鉴别诊断

镇静催眠药中毒应与以下疾病相鉴别：

1. 急性中毒与其他意识障碍病因 了解有无原发性高血压、癫痫、糖尿病、肝病、肾病等既往史，以及一氧化碳、酒精、有机溶剂等毒物接触史。检查有无头部外伤、发热、脑膜刺激征、偏瘫、发绀等。结合必要的实验室检查，经综合分析，可作出鉴别诊断。

2. 慢性中毒与躁郁症 慢性中毒轻躁狂状态患者易疲乏，出现震颤和步态不稳等，结合用药史可资鉴别。

3. 戒断综合征与神经精神病相鉴别 原发性癫痫者既往有癫痫发作史。精神分裂症、酒精中毒均可有震颤和谵妄，但前者有既往史，后者有酗酒史。

【治疗】

（一）急性中毒的治疗

1. 维持昏迷患者重要器官功能

（1）保持气道通畅：深昏迷患者应予气管插管保护气道，并保证吸入足够的氧和排出二氧化碳。

（2）维持血压：急性中毒出现低血压多由于血管扩张所致，应输液补充血容量，如无效，可考虑给予适量多巴胺[10～20μg/(kg·min)作为参考剂量]。

（3）心脏监护：心电图监护，如出现心律失常，酌情给予抗心律失常药。

（4）促进意识恢复：病因未明的急性意识障碍患者，可考虑给予葡萄糖、维生素 B_1 和纳洛酮。

2. 清除毒物

（1）洗胃。

（2）活性炭：对吸附各种镇静催眠药有效。巴比妥类中毒时可考虑使用多剂活性炭。

（3）碱化尿液与利尿：用呋塞米和碱化尿液治疗，只对长效巴比妥类中毒有效，对吩噻嗪类中毒无效。

（4）血液净化：血液透析、血液灌流可促进苯巴比妥和吩噻嗪类药物清除，危重患者可考虑应用，尤其是合并心力衰竭和肾衰竭、酸碱平衡和电解质异常、病情进行性恶化患者。苯巴比妥类药物蛋白结合率高，推荐选择血液灌流。血液净化治疗对苯二氮䓬类中毒作用有限。

笔记

3. 特效解毒疗法 巴比妥类和吩噻嗪类药物中毒无特效解毒药。氟马西尼(flumazenil)是苯二氮䓬类拮抗剂,能通过竞争抑制苯二氮䓬类受体而阻断苯二氮䓬类药物的中枢神经系统作用。用法:0.2mg静脉注射30秒钟,如无反应,再给0.3mg,如仍然无反应,则每隔1分钟给予0.5mg,最大剂量3mg。此药禁用于已合用可致癫痫发作的药物,特别是三环类抗抑郁药的患者;不用于对苯二氮䓬类已有躯体性依赖和为控制癫痫而用苯二氮䓬类药物的患者,亦不用于颅内压升高者。

4. 对症治疗 多数镇静催眠类药物中毒以对症支持治疗为主,特别是吩噻嗪类药物中毒。吩噻嗪类药物中毒出现低血压时,应积极补充血容量,以维持血压。拟交感神经药物很少需用,必要时可考虑去甲肾上腺素或盐酸去氧肾上腺素(新福林)等α受体激动剂。具有β受体激动作用的升压药物如肾上腺素、异丙基肾上腺素及多巴胺,即使小剂量,也应避免使用,否则可加重低血压(因周围β受体激动有血管扩张作用)。

5. 专科会诊 应请精神科专科医师会诊。

(二) 慢性中毒的治疗原则

1. 逐步缓慢减少药量,最终停用镇静催眠药。
2. 请精神科专科医师会诊,进行心理治疗。

(三) 戒断综合征

治疗原则是用足量镇静催眠药控制戒断症状,稳定后,逐渐减少药量以至停药。具体方法是将原用短效药换成长效药如地西泮或苯巴比妥。可用同类药,也可调换成另一类药物。地西泮10~20mg或苯巴比妥1.7mg/kg,每小时一次,肌注,直至戒断症状消失。然后以其总量为一日量,分为3~4次口服,待情况稳定2天后,逐渐减少剂量。在减药时,每次给药前观察患者病情,如不出现眼球震颤、共济失调、言语含糊不清,即可减少5%~10%。一般在10~15天内可减完,停药。如有谵妄,可静脉注射地西泮使患者安静。

【预后】

轻度中毒无需治疗即可恢复。中度中毒经精心护理和适当治疗,在24~48小时内可恢复。重度中毒患者可能需要3~5天才能恢复意识。其病死率低于5%。

【预防】

镇静催眠类药物的处方、使用和保管应严加控制,特别是对情绪不稳定和精神不正常的人应慎重用药。要防止药物的依赖性。长期服用大量催眠药的人,包括长期服用苯巴比妥的癫痫患者,不能突然停药,应逐渐减量后停药。

(于学忠)

第六节 急性一氧化碳中毒

在生产和生活环境中,含碳物质不完全燃烧可产生一氧化碳(carbon monoxide,CO)。CO是无色、无臭和无味气体,比重0.967。空气中CO浓度达到12.5%时,有爆炸危险。吸入过量CO引起的中毒称急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning),俗称煤气中毒。急性一氧化碳中毒是常见的生活中毒和职业中毒。

【病因】

工业上,高炉煤气发生炉含CO 30%~35%;水煤气含CO 30%~40%。在炼钢、炼焦和烧窑等生产过程中,如炉门、窑门关闭不严、煤气管道漏气或煤矿瓦斯爆炸产生大量CO,会导致吸入中毒。失火现场空气中CO浓度高达10%,也可引起现场人员中毒。

日常生活中,一氧化碳中毒最常见的原因是家庭中煤炉取暖及煤气泄漏。煤炉产生的气体含CO量高达6%~30%,应用时不注意防护可发生中毒。每日吸烟一包,可使血液碳氧血红蛋

笔记

白(COHb)浓度升至5% ~6%,连续大量吸烟也可致CO中毒。

【发病机制】

CO中毒主要导致细胞水平的氧输送和氧利用障碍。CO吸入体内后,与血液中红细胞的血红蛋白结合,形成稳定的COHb。CO与血红蛋白的亲和力比氧与血红蛋白的亲和力大240倍。吸入较低浓度CO即可产生大量COHb。COHb不能携带氧,且不易解离,是氧合血红蛋白解离速度的1/3600。COHb还能使血红蛋白氧解离曲线左移,血氧不易释放给组织而造成细胞缺氧。CO与还原型细胞色素氧化酶二价铁结合,抑制细胞色素氧化酶活性,影响细胞呼吸和氧化过程,阻碍氧的利用。

CO中毒时,体内血管吻合支少且代谢旺盛的器官如大脑和心脏最易遭受损害。脑内小血管迅速麻痹、扩张。脑内三磷酸腺苷(ATP)在无氧情况下迅速耗尽,钠泵运转失常,钠离子蓄积于细胞内而诱发脑细胞内水肿。缺氧使血管内皮细胞发生肿胀而造成脑部循环障碍。缺氧时,脑内酸性代谢产物蓄积,使血管通透性增加而产生脑细胞间质水肿。脑血液循环障碍可致脑血栓形成、脑皮质和基底节局灶性的缺血性坏死以及广泛脱髓鞘病变,致使部分患者发生迟发性脑病。

【病理】

急性CO中毒在24小时内死亡者,血呈樱桃红色;各器官充血、水肿和点状出血。昏迷数日后死亡者,脑明显充血、水肿;苍白球出现软化灶;大脑皮质可有坏死灶,海马区因血管供应少,受累明显;小脑有细胞变性;有少数患者大脑半球白质可发生散在性、局灶性脱髓鞘病变;心肌可见缺血性损害或心内膜下多发性梗死。

【临床表现】

(一)急性中毒

正常人血液中COHb含量可达5% ~10%。急性CO中毒的症状与血液中COHb浓度有密切关系,同时也与患者中毒前的健康状况,如有无心、脑血管病及中毒时体力活动等情况有关。按中毒程度可为三级:

1. 轻度中毒 血液COHb浓度为10% ~20%。患者有不同程度头痛、头晕、恶心、呕吐、心悸和四肢无力等。原有冠心病的患者可出现心绞痛。脱离中毒环境吸入新鲜空气或氧疗,症状很快消失。

2. 中度中毒 血液COHb浓度为30% ~40%。患者出现胸闷、气短、呼吸困难、幻觉、视物不清、判断力降低、运动失调、嗜睡、意识模糊或浅昏迷。口唇黏膜可呈樱桃红色。氧疗后患者可恢复正常且无明显并发症。

3. 重度中毒 血液COHb浓度达40% ~60%。迅速出现昏迷、呼吸抑制、肺水肿、心律失常或心力衰竭。患者可呈去皮质综合征状态。部分患者合并吸入性肺炎。受压部位皮肤可出现红肿和水疱。眼底检查可发现视盘水肿。

(二)急性一氧化碳中毒迟发脑病(神经精神后发症)

急性一氧化碳中毒患者在意识障碍恢复后,经过约2 ~60天的“假愈期”,可出现下列临床表现之一:①精神意识障碍:呈现痴呆木僵、谵妄状态或去皮质状态;②锥体外系神经障碍:由于基底神经节和苍白球损害出现震颤麻痹综合征(表情淡漠、四肢肌张力增强、静止性震颤、前冲步态);③锥体系神经损害:如偏瘫、病理反射阳性或小便失禁等;④大脑皮质局灶性功能障碍:如失语、失明、不能站立及继发性癫痫;⑤脑神经及周围神经损害:如视神经萎缩、听神经损害及周围神经病变等。

【实验室检查】

(一)血液COHb测定

目前临床上常用直接分光光度法定量测定COHb浓度。另外也可用简易方法定性分析,如

笔记

加碱法：取患者血液1～2滴，用蒸馏水3～4ml稀释后，加10%氢氧化钠溶液1～2滴，混匀；血液中COHb增多时，加碱后血液仍保持淡红色不变，正常血液则呈绿色；通常在COHb浓度高达50%时才呈阳性反应。

（二）脑电图检查

可见弥漫性低波幅慢波，与缺氧性脑病进展相平行。

（三）头部CT检查

脑水肿时可见脑部有病理性密度减低区。

【诊断与鉴别诊断】

根据吸入较高浓度CO的接触史，急性发生的中枢神经损害的症状和体征，结合及时血液COHb测定的结果，按照国家诊断标准（GB8781—88），可作出急性CO中毒诊断。职业性CO中毒多为意外事故，接触史比较明确。疑有生活性中毒者，应询问发病时的环境情况，如炉火烟囱有无通风不良或外漏现象及同室人有无同样症状等。

急性CO中毒应与脑血管意外、脑震荡、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒以及其他中毒引起的昏迷相鉴别。血液COHb测定是有价值的诊断指标，但采取血标本要求在脱离中毒现场8小时以内尽早抽取静脉血。

【治疗】

（一）终止CO吸入

迅速将患者转移到空气新鲜处，终止CO继续吸入。卧床休息，保暖，保持呼吸道畅通。

（二）氧疗

1. 吸氧 中毒者给予吸氧治疗，如鼻导管和面罩吸氧。吸入新鲜空气时，CO由COHb释放出半量约需4小时；吸入纯氧时可缩短至30～40分钟；吸入3个大气压的纯氧可缩短至20分钟。

2. 高压氧舱治疗 能增加血液中物理溶解氧，提高总体氧含量，促进氧释放和加速CO排出，可迅速纠正组织缺氧，缩短昏迷时间和病程，预防CO中毒引发的迟发性脑病。

目前尚无高压氧舱统一治疗指征，多数高压氧舱中心把头痛、恶心、COHb浓度>40%作为选择高压氧舱治疗的主要参考标准。临床医师也常用下述情形作为选择高压氧治疗的重要参考标准：昏迷、短暂意识丧失、ECG心肌缺血表现、局灶神经功能缺陷等；COHb浓度超过15%的孕妇也应考虑高压氧治疗。

（三）生命脏器功能支持

有严重冠状动脉粥样硬化病变基础的患者，COHb浓度仅超过20%时，就有心脏骤停的危险，应密切进行心电监测。CO中毒患者（无高压氧舱治疗指征者）推荐给予100%氧治疗，直至症状消失及COHb浓度降至10%以下；有心肺基础疾病患者，建议100%氧治疗至COHb浓度降至2%以下。

（四）防治脑水肿

严重中毒后，脑水肿可在24～48小时发展到高峰。在积极纠正缺氧同时给予脱水治疗。20%甘露醇1～2g/kg静脉快速滴注（10ml/min）。待2～3天后颅内压增高现象好转，可减量。糖皮质激素有助于缓解脑水肿，但其临床价值尚有待验证。有频繁抽搐者，首选地西泮，10～20mg静注。抽搐停止后再静脉滴注苯妥英钠0.5～1g，剂量可在4～6小时内重复应用。

（五）防治并发症和后遗症

保持呼吸道通畅，必要时行气管切开。定时翻身以防发生压疮和肺炎。注意营养支持，必要时鼻饲。

【预防】

笔记

加强预防CO中毒的宣传。居室内火炉要安装烟筒管道，防止管道漏气。厂矿工作人员应

认真执行安全操作规程。加强矿井下空气中 CO 浓度的监测和报警。进入高浓度 CO 环境时，要戴好防毒面具。

（于学忠）

第七节 有机溶剂中毒

【概述】

有机溶剂多用作工业原料、实验的反应介质、稀释剂、清洗剂、去脂剂、黏胶溶剂、萃取剂、防腐剂、内燃机燃料等，品种繁多，达 500 种以上。有机溶剂通常具有以下共同特征：①常温下为液体，挥发性强；②多易燃易爆；③脂溶性强，不溶于水或微溶于水；④毒性方面一般都有刺激作用和麻醉作用；⑤某些有机溶剂具有特殊毒性作用，如神经毒、肝肾毒及骨髓抑制性作用等。

按化学组成有机溶剂可分九类：

1. **脂肪开链烃类** 正乙烷、汽油、煤油。
2. **脂肪族环烃类** 环乙烷、环乙烯、萘烷。
3. **芳香烃类** 苯、甲苯、二甲苯、乙苯。
4. **卤代烃类** 氯甲烷、溴甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯。
5. **醇类** 甲醇、乙醇、氯乙醇、三氯丙醇。
6. **醚类** 乙醚、异丙醚、二氯乙醚。
7. **酯类** 甲酸甲酯、乙酸甲苯酯。
8. **酮类** 丙酮、丁酮、庚酮、环乙酮、甲基正丁基酮。
9. **其他** 二硫化碳、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺。

【中毒机制】

不同有机溶剂中毒机制有所差异，本文仅简述最常见的苯与苯胺中毒机制。

（一）苯中毒机制

苯的亲脂性很强，且多聚集于细胞膜内，使细胞膜的脂质双层结构肿胀，影响细胞膜蛋白功能，干扰细胞膜的脂质和磷脂代谢，抑制细胞膜的氧化还原功能，致中枢神经麻醉。

苯代谢产物（邻苯二酚、氢醌和苯醌）抑制骨髓基质生成造血干细胞，干扰细胞增殖和分化的调节因子，阻断造血干细胞分化过程而诱发白血病。同时苯的酚类代谢产物，可直接毒害造血细胞，并通过巯基作用使维生素 C 和谷胱甘肽代谢障碍。

（二）苯胺中毒机制

苯胺被吸收后，产生大量的高铁血红蛋白，其本身不仅不能携氧，且阻碍血红蛋白释放氧，因为血红蛋白分子含有 4 个铁原子，只要有一个被氧化为三价铁，就影响其他二价铁对氧的释放，使氧不能释放到组织中去，便加重组织缺氧，出现高铁血红蛋白血症。同时当苯胺中毒后，使还原型谷胱甘肽减少，导致红细胞破裂，产生溶血性贫血。另外苯胺中毒的代谢产物，还直接毒害珠蛋白分子中的巯基，使珠蛋白产生不可逆性的变性沉淀物，形成红细胞内海因小体，导致红细胞的结构与功能出现缺陷，易于遭受单核巨噬细胞破坏，而加重溶血性贫血。

苯胺中毒后，对肝、肾和皮肤均有严重损害，导致肝硬化和肾衰竭，同时出现化学性膀胱炎，导致一过性肉眼血尿。

【中毒表现】

常温、常压下的有机溶剂呈液体状态，易挥发。中毒途径以呼吸道吸入为主，亦可经皮肤接触或消化道吸收中毒，不同有机溶剂有其不同的中毒表现，按各系统的主要症状分类如下。

（一）神经精神损害

包括苯及苯胺在内的大多数有机溶剂中毒，均可出现不同程度的神经精神损害的表现。

笔记

1. 急性中毒　轻者头痛、头昏、眩晕。重者头痛、恶心、呕吐、心率慢、血压高、躁动、谵妄、幻觉、妄想、精神异常、抽搐、昏迷以至死亡。

2. 慢性中毒

(1) 神经衰弱综合征：头痛、头晕、失眠、多梦、厌食、倦怠和乏力等。

(2) 中毒性脑病：反应迟钝、意识障碍、震颤、活动困难、生活不能自理和中毒性精神病表现。

(3) 脑神经损害：①甲醇毒害视神经可导致双目失明；②三氯乙烯毒害三叉神经，也可导致前庭神经麻痹和听力障碍。

(4) 小脑功能障碍综合征：酒精中毒损害小脑功能，导致步态不稳，行为失常，意向性肌颤。

(5) 周围神经病：①二硫化碳、正乙烷及甲基正丁基酮中毒损伤周围神经系统导致手足麻木、感觉过敏，手不能持物，肌肉无力，肌肉萎缩以至运动神经传导速度减慢；②三氯乙烯中毒表现周围神经病时伴有毛发粗硬和水肿。

（二）呼吸道损害

吸入有机溶剂蒸气中毒的患者均有呼吸道损害，有害气体刺激呼吸道黏膜，导致呛咳或流泪。

1. 吸入酮类或卤代烷类及酯类蒸气后，导致化学性肺炎、肺水肿。

2. 误吸入汽油及煤油后可致化学性肺炎，甚至肺水肿及渗出性胸膜炎。

（三）消化道损害

经口服有机溶剂中毒者均有明显的恶心、呕吐等胃肠症状。

乙醇、卤代烃类及二甲基甲酰胺中毒后主要是对肝的毒害导致肝细胞变性、坏死，中毒性肝炎、脂肪肝及肝硬化。

（四）肾脏损害

1. 酚、醇、卤代烃类中毒后皆可导致急性肾小管坏死、肾小球损害，以至急性肾衰竭，以非少尿型肾衰竭多见。

2. 四氯化碳、二硫化碳及甲苯中毒后可致慢性中毒性肾病。

3. 烃化物（汽油）吸入中毒后可导致肺出血肾炎综合征（Goodpasture syndrome）

（五）造血功能损害

1. 亚急性或慢性苯中毒致白细胞减少、再生障碍性贫血，慢性苯中毒可致白血病。

2. 三硝基甲苯可引起高铁血红蛋白血症、溶血和再生障碍性贫血。

（六）皮肤损害

1. 有机溶剂急性皮肤损害，如皮肤丘疹、红斑、水肿、水疱、糜烂及溃疡。

2. 有机溶剂慢性皮肤损害，如皮肤角化、脱屑及皲裂。

3. 长期接触石油易导致皮肤色素沉着。

（七）生殖功能损害

苯、二硫化碳和汽油中毒对女性的损害表现为月经紊乱、性欲减退，受孕功能降低，甚至胎儿畸形。对男性损害表现为性欲降低、阳痿和精子异常。

（八）心血管损害

1. 苯、汽油、酒精、三氯乙烯、二氯乙烷、四氯化碳和二硫化碳中毒后不仅引起急性或慢性心肌损害，出现各种类型心律失常，且使心脏对肾上腺素敏感性增强，易致恶性心律失常（如心室颤动或心脏骤停）。

2. 长期接触二硫化碳及慢性乙醇中毒可致动脉粥样硬化。

（九）有机溶剂复合损害

当机体受到两种以上有机溶剂的毒害时，其毒性可相加或相减。

笔记

1. 乙醇可抑制甲醇在肝内代谢,减少甲醇的毒性作用,可作为抢救甲醇中毒的解毒药。

2. 乙醇和其他醇类可增加四氯化碳的毒性而加重肝、肾损害的程度。

【中毒诊断与治疗】

有机溶剂中毒诊断与治疗,不单纯是中毒的医学问题,而是政策性很强的工作,应根据国家统一颁布的《职业性急性化学物中毒诊断国家标准》执行。

（于学忠）

第八节　毒蛇咬伤中毒

世界上有三千多种蛇,其中约15%被认为对人类构成危险,三千多种蛇中毒蛇有650种,我国已知的毒蛇约50种,其中剧毒蛇约十余种,主要有:①眼镜蛇科(眼镜蛇、眼镜王蛇、金环蛇、银环蛇);②蝰蛇科分为蝰亚科(蝰蛇),蝮亚科(尖吻蝮、竹叶青、蝮蛇、烙铁头);③海蛇科(海蛇)。常见且危害较大的毒蛇主要有金环蛇、银环蛇、眼镜蛇和眼镜王蛇,主要分布在长江以南;青环海蛇和长吻海蛇分布在我国东南沿海;蝰蛇、五步蛇、烙铁头、竹叶青和蝮蛇(其中各类蝮蛇数量多且分布范围广泛),主要分布在长江流域和东南、西南各省。全世界每年被毒蛇咬伤(venomous snake bite)者达42万以上,致死者约有20 000～25 000人,其中多数发生在南亚、东南亚和撒哈拉沙漠以南非洲。国内报道每年毒蛇咬伤患者达十万余人次,被毒蛇咬伤机会较多的人群为农民、渔民、野外工作者和从事毒蛇研究和蛇产业人员。咬伤部位以手、臂、足和下肢为常见。毒蛇咬伤以夏、秋两季为多见。

【发病机制】

(一)毒液释放机制

毒蛇口内有毒腺,由排毒管与牙相连(图9-2-4)。当毒蛇咬人时,毒腺收缩,蛇毒通过排毒管,经有管道或沟的牙,注入人体组织。眼镜蛇科的一些蛇种甚至可以短距离喷射毒液至目标,通过黏膜吸收导致目标中毒。毒腺内贮有蛇毒液约0.1～0.5ml,与蛇种、蛇体大小、近期捕食情况等有关,大蛇可有5ml,咬时约射出毒腺内贮量的一半。毒蛇液呈淡黄色、琥珀色或无色。蛇毒成分复杂,干蛇毒约90%为蛋白质,主要为酶或非酶多肽毒素以及非毒蛋白质。

(二)毒液对伤口局部作用

蛇毒中的神经毒可麻痹感觉神经末梢,引起肢体麻木;阻断运动神经与横纹肌之间的神经冲动,引起瘫痪。所含磷脂酶 A_2 可促使释放组胺、5-羟色胺和缓动素,引起伤口局部组织水肿、炎症反应和疼痛;透明质酸酶使局部炎症进一步扩展。蛋白质溶解酶破坏血管壁,引起出血,损伤组织或局部坏死。

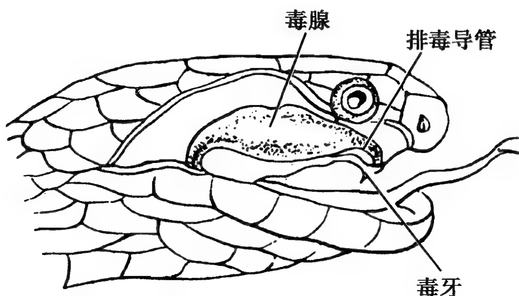


图9-2-4　毒蛇的毒腺、排毒导管和毒牙模式图

(三)毒液全身作用机制

蛇毒成分比较复杂,一般分神经毒、血循毒和肌肉毒等。金环蛇、银环蛇、海蛇毒液以神经毒为主;蝰蛇、五步蛇、竹叶青、烙铁头等毒蛇毒液以血循毒为主;眼镜蛇、眼镜王蛇及蝮蛇毒液兼有神经毒和血循毒(混合毒)。此外,海蛇和眼镜蛇还有非常强烈的肌肉毒。

1. 神经毒　具有神经肌肉传导阻滞作用,引起横纹肌弛缓性瘫痪,可导致呼吸肌麻痹,最终导致周围性呼吸衰竭,为临床上主要致死原因。根据作用部位的不同,神经毒包括突触前神经毒和突触后神经毒。α银环蛇毒、眼镜蛇毒、眼镜王蛇毒、海蛇毒均为突触后神经毒,可与运动终板乙酰胆碱受体结合,使乙酰胆碱失去作用,骨骼肌不能兴奋收缩;β银环蛇毒或蝮蛇毒是突触

笔记

前神经毒,能抑制运动神经末梢释放神经递质乙酰胆碱。银环蛇毒含有两种神经毒,对神经肌肉接头的传导有双重阻断作用,故被伤后呼吸肌迅速出现麻痹。此外,神经毒可作用于自主神经系统,抑制颈动脉窦化学感受器,加重呼吸衰竭;兴奋肾上腺髓质中的神经受体,释放肾上腺素,使血压升高;胃肠道平滑肌兴奋性先增高,尔后转向抑制,发生肠麻痹;毒素还可以影响延髓血管运动中枢和呼吸中枢,导致休克和中枢性呼吸衰竭。

2. 血循毒

(1) 凝血毒和抗凝血毒:蝰蛇和澳大利亚眼镜蛇蛇毒可激活X因子,在V因子、磷脂、Ca^{2+}参与下,使凝血酶原变成凝血酶。响尾蛇蛇毒可直接作用于纤维蛋白原,引起凝血。蝰蛇科大部分毒蛇的蛇毒中含有凝血酶样物质,使纤维蛋白原直接转变为纤维蛋白,有研究认为其在体外水解纤维蛋白原,使之凝聚,从而促进血液凝固,而在体内则水解纤维蛋白导致血纤维蛋白原水平下降,但不形成血凝块,表现为双重作用;另外还可抑制血小板黏附聚集,表现为抗凝作用。还有些蛇毒可溶解纤维蛋白原或抑制纤维蛋白活性;促使纤溶酶原转化成纤溶酶;阻抑V因子,阻抑凝血酶形成,最终导致出血。

(2) 出血毒和溶血毒:蛇毒中的蛋白水解酶能溶解组织蛋白,破坏肌肉组织,损伤血管壁,引起出血和组织坏死。蛇毒中的磷脂酶A_2可使毛细血管内皮细胞肿胀、溶解,底膜中糖蛋白、纤维连接蛋白、Ⅳ型和V型胶原及其他基质成分分解,导致毛细血管壁的通透性改变,组织水肿、出血和坏死;蛇毒还可使红细胞膜上卵磷脂变成溶血卵磷脂,溶解红细胞膜,引起溶血。有些毒蛇的毒液还含有直接溶血因子,溶解红细胞膜,如蝰蛇、五步蛇毒液。

(3) 心脏血管毒:蛇毒中的蛋白水解酶能释放组胺和血管活性物质;磷脂酶A_2也能促释放组胺、5-羟色胺、肾上腺素、缓动素等,使血管扩张、血压下降,甚至休克。蛇毒中的心脏毒能损害心肌细胞结构和功能,使心肌变性、坏死,出现心律失常甚至心脏骤停。眼镜蛇、蝰蛇等含有心脏毒。

3. 肌肉毒　主要包括肌肉毒素(膜毒素)、响尾蛇胺及其类似物、蛋白水解酶和磷脂酶A_2。它们通过使肌细胞溶解、蛋白水解,引起组织坏死。中华眼镜蛇的肌肉毒主要引起局部组织坏死;海蛇的肌肉毒则能破坏全身骨骼肌细胞,引起肌肉疼痛、无力、肌红蛋白尿和高钾血症。

【临床表现】

眼镜蛇科和海蛇科的蛇毒分子小,咬后迅速进入受害者血液循环,因而发病很快;蝰蛇的蛇毒分子较大,缓慢地由淋巴系统吸收后才出现症状。眼镜蛇和烙铁头的蛇毒接触黏膜被吸收后可引起全身中毒。根据蛇毒的主要毒性作用,毒蛇咬伤的临床表现可归纳为以下三类。

(一) 神经毒损害

被眼镜蛇咬伤后,局部伤口反应较轻,仅有微痒和轻微麻木、疼痛或感觉消失。约1~6小时后出现全身中毒症状。首先感到全身不适、四肢无力、头晕、眼花,继则胸闷、呼吸困难、恶心和晕厥。接着出现神经症状并迅速加剧,主要为眼睑下垂、视力模糊、斜视、语言障碍、咽下困难、流涎、眼球固定和瞳孔散大。重症患者呼吸由浅而快且不规则,最终出现中枢性或周围性呼吸衰竭。

(二) 心脏毒和凝血障碍毒损害

被蝰蛇和竹叶青蛇咬伤后,症状大都在0.5~3小时出现。局部有红肿、疼痛,常伴有水疱、出血和坏死。肿胀迅速向肢体上端扩展,并引起局部淋巴结肿痛。全身中毒症状有恶心、呕吐、口干、出汗,少数患者有发热。部分血循毒为主的蛇类如蝰蛇科的尖吻蝮蛇、竹叶青蛇咬伤后引起全身广泛出血,包括颅内和消化道出血。大量溶血引起血红蛋白尿,出现血压下降、心律失常、循环衰竭和急性肾衰竭。

(三) 肌肉毒损害

被海蛇咬伤后局部仅有轻微疼痛,甚至无症状。约30分钟至数小时后,患者感觉肌肉疼

笔记

痛、僵硬和进行性无力;腱反射消失、眼睑下垂和牙关紧闭。横纹肌大量坏死,释放钾离子引起严重心律失常;产生肌红蛋白可堵塞肾小管,引起少尿、无尿、导致急性肾衰竭。海蛇神经毒害的临床表现与眼镜蛇相似。

(四)混合毒损害

一些眼镜蛇、眼镜王蛇、蝰蛇、蝮蛇毒液兼有神经、心脏及出凝血障碍毒,根据临床表现有时很难鉴别是哪一类毒蛇咬伤,这时注意要分清临床表现的主次。眼镜王蛇、泰国眼镜蛇咬伤以神经毒为主,并常常引起呼吸衰竭而致死;中华眼镜蛇咬伤以局部组织坏死为主,常常带来截肢和肢体功能障碍的后遗症;蝮蛇咬伤则以血循毒为主。

【诊断】

根据致伤蛇外观、伤后临床表现及齿痕等,蛇咬伤的诊断一般并不困难,特别是已确认为某种蛇咬伤或已捕获到致伤蛇。首先应鉴别系毒蛇咬伤亦或无毒蛇咬伤,参阅表9-2-11和图9-2-5;其次需明确致伤蛇种为何种类型毒蛇,用ELISA方法测定伤口渗液、血清、脑脊液和其他体液中的特异蛇毒抗原,约15~30分钟即可明确系何种毒蛇,但国内临床上暂未常规使用。毒蛇咬伤有时尚需与毒蜘蛛或其他昆虫咬伤鉴别。

表9-2-11 毒蛇和非毒蛇咬伤的鉴别表

	毒蛇	非毒蛇
牙痕	2个针尖大牙痕	2行或4行锯齿状浅小牙痕
局部伤口	水肿、渗血、坏死	无
全身症状	神经毒	无
	心脏毒和凝血障碍	无
	出血	无
	肌毒	无



图9-2-5 蛇咬伤牙痕

【治疗】

被蛇咬伤,如不能确切排除毒蛇咬伤者,应按毒蛇咬伤观察和处理。密切注意患者的神志、血压、脉搏、呼吸、尿量和局部伤口等情况。要分秒必争抢救。被咬伤者要保持安静,不要惊恐奔走,以免加速毒液吸收和扩散。专业急救人员可在现场对伤口进行必要处理,对于非血循毒蛇类咬伤,可对伤口作"一"字或"十"字微切口,切口长度控制在0.5cm左右,并进行吸吮及自近端至远端挤压排毒,但不宜作深大切口,对于血循毒蛇类咬伤,一般不主张盲目切开。如是非专业急救人员则不要试图切割毒蛇咬伤伤口,否则会增加组织坏死和感染机会。

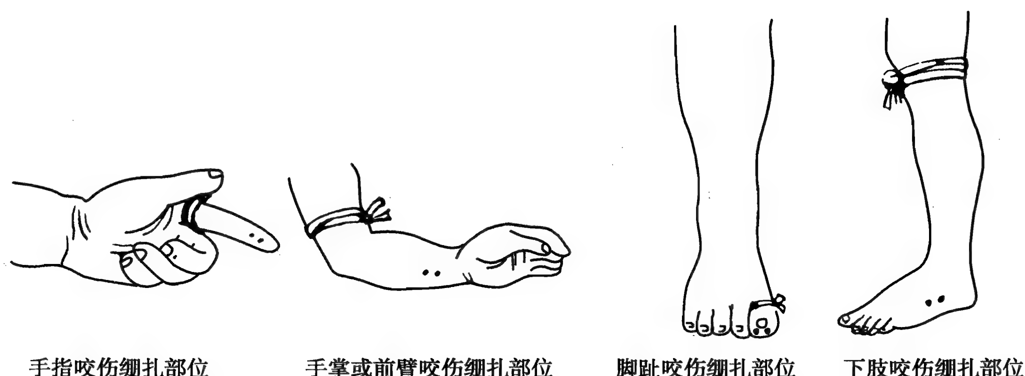
(一)局部处理

1. 绷扎 被毒蛇咬伤的肢体应限制活动。在伤口上方的近心端肢体,伤口肿胀部位上方用绷带压迫,阻断淋巴回流(图9-2-6),可延迟蛇毒扩散。避免用止血带,以免影响结扎远端肢体的血液供应,引起组织缺血性坏死。压力绷带法主要推荐用于神经毒毒蛇咬伤急救,但其普遍适用性仍有争议,眼镜蛇咬伤时因容易造成局部组织坏死,一般不主张绷扎。

2. 伤口清创 为减少毒液吸收,将肢体放在低位。在伤口近心端有效绷扎后,局部伤口消毒,将留在组织中的残牙用刀尖或针细心剔除。不要因绷扎和清创而延迟应用抗蛇毒血清。

3. 局部封闭 早期局部处理有助于清除伤口残留的蛇毒,使蛇毒分解而失去毒性作用。用法为:糜、胰蛋白酶4000U以2%利多卡因5ml溶解,不足时可适当以生理盐水稀释至10ml,在伤

笔记



手指咬伤绷扎部位　手掌或前臂咬伤绷扎部位　脚趾咬伤绷扎部位　下肢咬伤绷扎部位

图 9-2-6 蛇咬伤的绷扎部位

口及周围皮下进行浸润注射及伤处近心端作环形注射封闭。注射后严密观察病情，以防止过敏发生。

（二）抗蛇毒血清

1. 尽早足量使用抗蛇毒血清 抗蛇毒血清是中和蛇毒的特效解毒药，应尽早足量使用。目前国内批准生产的抗蛇毒血清有 4 种，均为单价血清，分别是抗眼镜蛇毒血清（1000IU/支）、抗银环蛇毒血清（10 000U/支）、抗蝮蛇毒血清（6000U/支）、抗五步蛇毒血清（2000U/支）。采用静脉滴注，眼镜王蛇或泰国眼镜蛇咬伤而病情危重者，也可稀释后静脉推注。

最近，成都军区昆明军事研究所研制出精制冻干多价抗蛇毒血清，分别有血液循环毒类多联抗毒血清、金环蛇类多联抗毒血清、眼镜蛇类多联抗毒血清；此外，还有 2 种单价冻干抗蛇毒血清：抗蝰蛇毒血清和抗竹叶青蛇毒血清。上述血清目前均是“军特药准字”号产品。

2. 使用抗蛇毒血清注意事项

（1）应作蛇毒血清皮肤过敏试验，反应阴性时才可使用。阳性者应按常规脱敏注射。

（2）根据毒蛇咬伤类型使用相应抗蛇毒血清，对无特异性抗蛇毒血清的毒蛇伤，可选用相同亚科的抗蛇毒血清。实验和临床研究证明抗五步蛇毒血清和抗蝮蛇毒血清均能中和烙铁头蛇毒或竹叶青蛇毒，抗眼镜蛇毒血清、抗银环蛇毒血清配伍能中和眼镜王蛇毒和泰国眼镜蛇毒，海蛇咬伤可用抗银环蛇毒血清、抗眼镜蛇毒血清联用。如蛇种不明，可按有神经毒表现用抗银环蛇毒血清，血循毒表现用抗蝮蛇毒血清或（和）抗五步蛇毒血清，混合毒表现用抗眼镜蛇毒血清或抗蝮蛇毒血清加抗银环蛇毒血清。多价抗蛇毒血清，对蛇种不明者尤其适用。

（3）根据临床症状，结合被蛇咬伤时间来判断中毒程度，决定注射抗蛇毒血清剂量。具体用量和用法最好在相关专家的指导下进行。注意抗蛇毒血清只能中和未与靶器官结合的游离蛇毒，故其疗效取决于伤后投药时间。因此，使用血清的时间愈早愈好，力争在伤后 2 小时内用药效果较佳。

（4）使用抗蛇毒血清期间应密切观察患者反应，出现过敏性休克者，立即停用血清，保留静脉通道，吸氧，肌肉注射肾上腺素，并使用抗过敏药物和肾上腺皮质激素，必要时使用血管活性药物。

（三）中医中药治疗

临床实践证明中医中药在救治毒蛇咬伤中有丰富的经验和实际的效果。我国毒蛇研制的中药制剂有广东蛇药、南通蛇药（即季德胜蛇药片）、上海蛇药、湛江蛇药、云南蛇药、福建蛇药等。以南通蛇药为例，首次口服 20 片，以后每隔 6～8 小时服 10 片，同时适量药片（10～20 片以能够覆盖肿胀区域为宜）碾末调制成糊状于伤处肿胀区域外敷，每日一次。治疗时间根据症状缓解情况而定。

笔记

（四）并发症防治

呼吸衰竭在毒蛇咬伤中出现早，发生率高，常需要数周到10周以上才能恢复。因此，及时正确的呼吸支持对毒蛇咬伤救治尤为关键。休克、心力衰竭、急性肾衰竭及弥散性血管内凝血等急症的及时处理也非常重要。血循毒为主的毒蛇咬伤可致弥散性血管内凝血及脏器出血，临床上需严密观察，防止意外损伤发生。

（五）辅助治疗

1. 糖皮质激素 糖皮质激素能抑制和减轻组织过敏反应和坏死，对减轻伤口局部反应和全身中毒症状均有帮助。每日剂量：氢化可的松200～400mg或地塞米松10～20mg，连续3～4天。

2. 山莨菪碱 报道称与地塞米松合用，可改善微循环、减轻蛇毒的中毒反应，有防治DIC及MODS的作用，可连续应用3～4天。

3. 防治感染 蛇咬伤的伤口应按照污染伤口处理，故应常规给予抗生素和破伤风抗毒素1500U。

【预防】

蛇咬伤属于意外伤害，重点应对蛇类活动活跃地区的居民和易招致蛇咬伤的人群进行蛇咬伤救治及现场急救知识的宣传教育。相关的从业人员要根据情况穿戴防护手套和靴鞋，携带蛇药片以备急需。地方卫生部门应根据属地蛇类分布特点配备相应的抗毒血清，并对各级卫生部门进行蛇咬伤的救治培训，建立健全的蛇伤防治网，从组织上及人力上予以落实，做到任务明确，专人负责。

（于学忠）

笔记

第三章　中　暑

中暑(heat illness)是在暑热天气、湿度大及无风环境中,患者因体温调节中枢功能障碍、汗腺功能衰竭和水、电解质丧失过多而出现相关临床表现的疾病。在美国,热浪(heat wave)期中暑死亡人数约为非热浪期的10倍。美国运动员中,热(日)射病(heatstroke,sun stroke)是继脑脊髓损伤和心脏骤停后第三位死亡原因。

【病因】

大气温度升高(>32℃)、湿度较大(>60%)、对高热环境不能充分适应及工作时间长、剧烈运动或军事训练,又无充分防暑降温措施时极易发生中暑。此外,在室温较高而无空调时,肥胖、营养不良、年老体弱和慢性疾病患者更易发生中暑。有统计,心肌梗死、脑血管意外等疾病可使中暑发生率增加10倍。通常,发生中暑的原因有:①环境温度过高:人体能从外界环境获取热量;②产热增加:重体力劳动、发热疾病、甲状腺功能亢进症和应用某些药物(如苯丙胺)使产热增加;③散热障碍:如湿度大、肥胖、穿透气不良衣服或无风天气等;④汗腺功能障碍:人体主要通过皮肤汗腺散热,系统性硬化病、广泛皮肤瘢痕或先天性无汗症、抗胆碱能药或滥用毒品可抑制出汗。上述因素会促发和导致中暑。

【发病机制】

正常人腋窝温度36～37.4℃,直肠温度(中心温度)36.9～37.9℃。根据外界环境,下丘脑体温调节中枢通过控制产热和散热来维持体温的相对稳定。

(一) 体温调节

1. 体温调节方式

(1) 产热:人体产热主要来自体内氧化代谢过程,运动和寒战也能产生热量。气温在28℃左右时,静息状态下,人体产热量为210～252kJ(50.4～60.48kcal)/(h·m^2)。体重70kg的人,基础代谢产热量约418.7kJ(100kcal),缺乏降温机制时,体温可升高1.1℃。人体剧烈运动产热量较静息状态时增加20倍,约2520～3780kJ(604.8～907.2kcal)/(h·m^2),占人体总产热量的90%。

(2) 散热:体温升高时,通过自主神经系统调节皮肤血管扩张,血流量增加约为正常的20倍,大量出汗促进散热,又会引起水盐丢失。人体与环境之间通过以下方式进行热交换:①辐射(radiation):约占散热量的60%。室温在15～25℃时,辐射是人体主要的散热方式。②蒸发(evaporation):约占散热量的25%。在高温环境下,蒸发是人体主要的散热方式。皮肤每蒸发1L汗液,散热2436kJ(580kcal)。湿度大于75%时,蒸发减少。相对湿度达90%～95%时,蒸发完全停止。③对流(convection):约占散热量的12%。散热速度取决于皮肤与环境的温度差和空气流速。④传导(conduction):约占散热量的3%。水较空气热传导性强,人体皮肤直接与水接触时,散热速度是正常的20～30倍。

2. 高温环境适应　通常,炎热环境中运动丢失1～2L/h汗水,有时甚至多达4L。在热环境每天工作100分钟持续7～14天后,才能达到良好热适应。对抗高温时表现为心排血量和出汗量增加,汗液钠含量较正常人少等,出汗散热量为正常的2倍。训练有素的马拉松运动员,直肠内温度高达42℃而无不适。无此种适应代偿能力者,易发生中暑。

(二) 高温环境对人体各系统的影响

中暑损伤主要是由于体温过高(>42℃)对细胞产生直接损伤作用,引起酶变性、线粒体功能障碍、细胞膜稳定性丧失和有氧代谢途径中断,导致多器官功能障碍或衰竭。

笔记

1. 中枢神经系统 高热能引起大脑和脊髓细胞快速死亡，继发脑局灶性出血、水肿、颅内压增高和昏迷。小脑 Purkinje 细胞对高热反应极为敏感，常发生构音障碍、共济失调和辨距不良。

2. 心血管系统 热射病患者常表现高动力循环状态，外周血管阻力降低，心动过速（>180次/分）及心脏指数、中心静脉压（CVP）升高。持续高温引起心肌缺血、坏死，促发心律失常，加重心力衰竭，继而心排血量下降和皮肤血流减少，影响散热，形成恶性循环。

3. 呼吸系统 高热时，呼吸频率增快和通气量增加，持续不缓解会引起呼吸性碱中毒。热射病时可致肺血管内皮损伤发生 ARDS。

4. 水和电解质代谢 热适应后第二周，因出汗、排尿丢失及补充不足，体内总钾量减少20%（500mEq）以上。大量出汗常导致水和钠丢失，引起脱水和电解质平衡失常。

5. 肾脏 由于严重脱水、心血管功能障碍和横纹肌溶解等，可发生急性肾衰竭。

6. 消化系统 中暑时的直接热损伤和胃肠道血液灌注减少可引起缺血性溃疡，容易发生消化道大出血。热射病患者，发病 2～3 天后几乎都有不同程度的肝坏死和胆汁淤积。

7. 血液系统 严重中暑患者，发病后 2～3 天可出现不同程度的 DIC。DIC 又可进一步促使重要器官（心、肝、肾）功能障碍或衰竭。

8. 肌肉 劳力性热射病患者，由于肌肉局部温度增加、缺氧和代谢性酸中毒，常发生严重肌损伤，引起横纹肌溶解和血清肌酸激酶升高。

【病理】

热射病患者病死后尸检发现，小脑和大脑皮质神经细胞坏死，特别是 Purkinje 细胞病变较为突出。心脏有局灶性心肌细胞出血、坏死和溶解，心外膜、心内膜和瓣膜组织出血；不同程度肝细胞坏死和胆汁淤积；肾上腺皮质出血。劳力性热射病病死后病理检查可见肌肉组织变性和坏死。

【临床表现】

根据发病机制和临床表现不同，通常将中暑分为热痉挛（heat cramp）、热衰竭（heat exhaustion）和热（日）射病。上述三种情况可顺序发展，也可交叉重叠。

（一）热痉挛

剧烈活动后，大量出汗和饮用低张液体后出现头痛、头晕和肢体、腹壁肌群痛性痉挛，肢体活动受限，有时腹痛与急腹症表现相似，数分钟缓解，无明显体温升高，无神志障碍。热痉挛也可为热射病早期表现。

（二）热衰竭

多见于老年人、儿童和慢性病患者。严重热应激时，体液和体钠丢失过多引起循环容量不足所致。表现多汗、疲乏、无力、头晕、头痛、恶心、呕吐和肌痉挛，心率明显增快、直立性低血压或晕厥。中心体温（core body temperature，CBT）升高不超过 40℃，无神志障碍。血细胞比容增高、高钠血症、轻度氮质血症和肝功能异常（肝转氨酶可升高至数千单位）。

（三）热射病

高热（CBT>40℃）伴神志障碍。早期受损器官依次为脑、肝、肾和心脏。根据患者发病时状态和发病机制将热射病分为劳力（exertional heatstroke）和非劳力（nonexertional heatstroke）两种类型。前者是内源性产热过多，后者是因体温调节功能障碍散热减少。

1. 劳力性热射病 多发生在青壮年人群，从事剧烈运动或体力劳动后数小时发病，约 50%患者大量出汗，心率 160～180 次/分，脉压增大，可发生横纹肌溶解、急性肾衰竭、肝衰竭（发病24 小时后肝转氨酶可升至数万单位）、DIC 或 MODS，病死率高。

2. 非劳力性热射病 多见于居住拥挤和通风不良的城市老年体衰居民，其他高危人群包括精神分裂症、帕金森病、慢性酒精中毒及偏瘫或截瘫患者。84%～100%患者无汗，皮肤干热和发红，直肠温度最高可达 46.5℃。病初表现行为异常或痫性发作，继而出现谵妄、昏迷和瞳孔对

笔记

称缩小，严重者出现低血压、休克、心律失常及心力衰竭、肺水肿和脑水肿。约5%患者发生急性肾衰竭，可有轻、中度DIC，常在发病后24小时左右死亡。

【实验室检查】

严重患者常出现肝、肾、胰和横纹肌损伤的实验室参数改变，应紧急进行有关生化检查如血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和止、凝血功能及动脉血气分析，尽早发现重要器官功能障碍证据。怀疑颅内出血或感染时，应行脑CT和脑脊液检查。

【诊断与鉴别诊断】

炎热夏季，遇有高热伴昏迷者首先考虑中暑。热射病应与脑炎、脑膜炎、伤寒、斑疹伤寒、脑恶性疟疾、甲状腺危象、震颤性谵妄及下丘脑出血、抗胆碱能药中毒或抗精神病药恶性综合征鉴别。

【治疗】

中暑类型和病因不同，但基本治疗措施相同。

(一) 降温治疗

快速降温是治疗的基础，迅速降温决定患者预后。降低劳力性热射病患者体温的时间段由原来的“黄金1小时(golden hour)”改为“黄金半小时(golden halfhour)”。

1. 体外降温 将患者转移到通风良好的低温环境，脱去衣服，同时进行皮肤肌肉按摩，促进散热。无虚脱患者，现在迅速降温的金标准是冷水浸浴(cold water immersion，CWI)或冰水浸浴(ice water immersion，IWI)，将患者身体(除头外)尽可能多地浸入1.7～14.0℃(35～57 ℉)冷水中，并且不停地搅动水，以保持皮肤表面有冷水，在头顶部周围放置用湿毛巾包裹的冰块。此法能在20分钟内将体温从43.3℃降至40.0℃以下。对虚脱者采用蒸发散热降温，如用15℃冷水反复擦拭皮肤或用电风扇或空气调节器。体温降至39℃时，停止降温。

2. 体内降温 体外降温无效者，用冰盐水进行胃或直肠灌洗，也可用无菌生理盐水进行腹膜腔灌洗或血液透析，或将自体血液体外冷却后回输体内降温。

3. 药物降温 热射病患者，应用解热镇痛药水杨酸盐治疗无效，而且可能有害。迅速降温出现寒战者，生理盐水500ml加氯丙嗪25～50mg静脉输注，应监测血压。

(二) 并发症治疗

1. 昏迷 应进行气管内插管，保持呼吸道通畅，防止误吸。颅内压增高者静脉输注甘露醇1～2g/kg，30～60分钟输入。痫性发作时，静脉输注地西泮。

2. 液体复苏 低血压患者，应静脉输注生理盐水或乳酸林格液恢复血容量，最初4小时平均补充1200ml等张晶体溶液。必要时静脉滴注异丙肾上腺素，勿用血管收缩药，以免影响皮肤散热。

3. 多器官衰竭 应予对症支持治疗。出现横纹肌溶解，尿量至少保持为2ml/(kg·h)，尿pH>6.5。心力衰竭合并肾衰竭伴有高钾血症时，慎用洋地黄。持续性无尿、尿毒症和高钾血症是血液透析或腹膜透析指征。应用H_2受体拮抗药或质子泵抑制药预防应激性溃疡并上消化道出血。DIC患者根据病情输注新鲜冰冻血浆和血小板。

(三) 监测

1. 降温期间连续监测体温变化，逐渐使体温降到37～38℃。

2. 放置Foley导尿管，监测尿量，应保持尿量>30ml/h。

3. 中暑高热患者，动脉血气结果应予校正。体温超过37℃时，每升高1℃，PaO_2降低7.2%，$PaCO_2$增加4.4%，pH降低0.015。

4. 发病24小时可出现凝血障碍，更常见于48～72小时。应严密监测有关DIC实验室参数(纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物、凝血酶原时间和血小板)。

笔记

【预后】

热射病病死率为20% ~70%,50岁以上患者高达80%。决定预后的不是发病初始体温,而是在发病30分钟内的降温速度。如果发病后30分钟内能将直肠内温度降至40℃以下,通常不发生死亡。降温延迟,病死率明显增加。器官衰竭数目决定预后。无尿、昏迷或心力衰竭患者病死率高。昏迷超过6~8小时或DIC者预后不良。血乳酸浓度可作为判断预后的指标。

【预防】

1. 暑热夏季加强预防中暑宣传教育,穿宽松浅色透气衣服。在阳光下活动时,戴宽边遮阳帽,使用防晒霜。

2. 炎热天气尽量减少户外活动,避免在11:00~15:00暴露于阳光太久。

3. 改善年老体弱、慢性病患者及产褥期妇女居住环境。

4. 改善高温环境中的工作条件,多饮用渗透压<200mOsm/L的钾、镁和钙盐防暑饮料。

5. 中暑患者恢复后,数周内应避免阳光下剧烈活动。

（柴艳芬）

笔记

第四章 冻 僵

冻僵(frozen rigor,frozen stiff)又称意外低体温(accidental hypothermia),是指下丘脑功能正常机体处在寒冷(-5℃以下)环境中,其中心体温(core body temperature,CBT)<35℃并伴有神经和心血管系统损害为主要表现的全身性疾病,通常暴露于寒冷环境后6小时内发病。冻僵患者体温越低,病死率越高。通常CBT在25~27℃时难以复苏成功。寒冷导致的冻伤(frostbite)或组织坏死不属于本章讨论范畴。

【病因】

大多数患者发病有区域性和季节性。冻僵常见于以下三种情况:①长时间暴露于寒冷环境又无充分保暖措施和热能供给不足时,如登山、滑雪者和驻守在高山寒冷地区的边防军战士等;②年老、体衰、慢性疾病(痴呆、精神病和甲状腺功能减退症)和严重营养不良患者在低室温下也易发生;③意外冷水或冰水淹溺者。

【发病机制】

冻僵严重程度与机体暴露环境的温度、湿度、风速、时间、部位及机体的营养状态及抗寒能力有关。寒冷刺激引起交感神经兴奋,外周血管收缩。随着机体暴露时间延长,组织和细胞发生形态学改变,血管内皮损伤,通透性增强,血液无形成分外渗及有形成分聚集,血栓形成,导致循环障碍和组织坏死。细胞脱水及变性引起代谢障碍。冻僵时,患者CBT状态不同,体内代谢改变不同:①轻度冻僵(CBT介于35~32℃):寒冷刺激交感神经兴奋性增强,引起皮肤血管收缩,心率及呼吸频率增快,心排血量增加,血压升高,脑血流增加及寒冷性利尿(cold diuresis),机体防御性出现散热减少和基础代谢增加。寒冷时,肌张力增加和寒战,耗热增加,加速寒冷伤害。②中度冻僵(CBT介于32~28℃):此时体温调节机制衰竭,寒战停止,代谢明显减慢,引起MODS或MOF。体温每降低1℃,脑血流减少7%,代谢速度减低约6%。CBT<30℃时,窦房结起搏频率减慢引起心动过缓、胰岛素分泌减少及血糖升高、外周组织胰岛素抵抗。③严重冻僵(CBT<28℃):内分泌和自主神经系统热储备机制丧失,基础代谢率下降50%,室颤阈下降,呼吸明显变慢;体温低于24℃时,全身血管阻力降低,不能测到血压,神智丧失,瞳孔散大,最终死于循环和呼吸衰竭。

【临床表现】

(一)轻度冻僵

患者表现疲乏、健忘和多尿、肌肉震颤、血压升高、心率和呼吸加快,逐渐出现不完全性肠梗阻。

(二)中度冻僵

患者表情淡漠、精神错乱、语言障碍、行为异常、运动失调或昏睡。心电图示心房扑动或颤动、室性期前收缩和出现特征性的J波(位于QRS综合波与ST段连接处,又称Osborn波)。体温在30℃时,寒战停止、神志丧失、瞳孔扩大和心动过缓。心电图显示PR间期、QRS综合波和QT间期延长。

(三)严重冻僵

患者出现少尿、瞳孔对光反应消失、呼吸减慢和心室颤动;体温降至24℃时,出现僵死样面容;体温≤20℃时,皮肤苍白或青紫、心搏和呼吸停止、瞳孔固定散大,四肢肌肉和关节僵硬,心电图或脑电图示等电位线。

【诊断】

笔记

通常根据长期寒冷环境暴露史和临床表现不难诊断,CBT测定可证实诊断。CBT测定采用

两个部位:①直肠测温:应将温度计探极插入15cm深处测定体温;②食管测温:将温度计探极放置喉下24cm深处测取体温。

【治疗】

积极采取急救复苏和支持措施,防止体热进一步丢失,采取安全有效的复温措施和预防并发症。

(一)现场处理

迅速将患者移至温暖环境,立即脱去患者潮湿的衣服,用毛毯或厚棉被包裹患者身体。搬动时要谨慎,以防发生骨折。

(二)院内处理

1. 急救处理 在未获得确切死亡证据前,必须积极进行复苏抢救。对于反应迟钝或昏迷者,保持气道通畅,进行气管内插管或气管切开,吸入加热的湿化氧气。休克患者复温前,首先恢复有效循环容量。CBT<30℃者,对阿托品、电除颤或置入心脏起搏器常无效。也有报道CBT 20.4℃除颤成功者。

2. 复温技术 根据患者情况,选择复温方法和复温速度。对于老年或心脏病患者,复温应慎重。

(1)被动复温(passive rewarming):即通过机体产热自动复温。适用于轻度冻僵患者。将患者置于温暖环境中,应用较厚棉毯或棉被覆盖或包裹患者复温,复温速度为0.3~2℃/h。

(2)主动复温(active rewarming):即将外源性热传递给患者。适用于:①CBT<32℃;②循环状态不稳定者;③高龄老人;④中枢神经系统功能障碍;⑤内分泌功能低下;⑥疑有继发性低体温者。

1)主动体外复温:直接应用体表升温方法。用于既往体健急性低体温者。可用气热毯、热水袋或40~42℃温水浴复温,复温速度1~2℃/h。复温时,将复温热源置于胸部,肢体升温增加心脏负荷。

2)主动体内复温:通过静脉输注40~42℃液体或吸入40~45℃湿化氧气或40~45℃灌洗液进行胃、直肠、腹膜腔或胸腔灌洗升温,复温速度为0.5~1℃/h。也可经体外循环快速复温,复温速度为10℃/h。

心搏呼吸停止者,如果体温升至28℃以上仍无脉搏,应行CPR及相关药物治疗。体温升至36℃仍未恢复心搏和呼吸者,可中止复苏。

3. 支持和监护措施

(1)支持措施

1)补充循环容量和热能:静脉输注生理盐水或5%葡萄糖生理盐水溶液(输液量20ml/kg)恢复血容量。低温患者肝脏不能有效代谢乳酸,勿输注乳酸林格液。同时,要注意纠正代谢及电解质紊乱,补充热能。

2)维持血压:早期维持MAP≥60mmHg。如果补充容量和复温后血压未恢复,静脉予多巴胺2~5μg/(kg·min)。血压正常患者,静脉小剂量硝酸甘油可改善重要器官血液灌注。

3)恢复神志:神志障碍者给予纳洛酮和维生素B_1治疗。

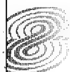
(2)监护措施

1)放置鼻胃管:由于冻僵患者胃肠运动功能减弱常发生胃扩张或肠麻痹,放置鼻胃管行胃肠减压,以预防呕吐误吸。

2)生命体征监测:通过CBT监测评价复温疗效;通常经脉搏血氧仪(pulse oximetry)监测血氧饱和度无意义;持续心电监测,及时发现心律失常;避免放置Swan-Ganz导管,以防引起严重心律失常。

3)血糖监测:复温前,血糖升高(110~180mg/dL)无需胰岛素治疗,以避免发生低血糖。复

笔记



温后，热能需求增加，胰岛素分泌正常，血糖渐恢复正常。

4）放置 Foley 导尿管：观察尿量及监测肾功能。

4. 并发症治疗　低体温持续时间较长时，常发生非心源性肺水肿、应激性溃疡、胰腺坏死、心肌梗死、脑血管意外和深部静脉血栓形成等并发症。冻僵患者，能诱发支气管黏液溢（bronchorrhea），由于保护性咳嗽反射能力丧失，常会发生肺不张、吸入性肺炎和复温后肺水肿。出现上述并发症应进行相应处理。

（柴艳芬）

笔记



第五章　高　原　病

海拔3000米以上地区称为高原。高原环境空气稀薄，大气压和氧分压低，气候寒冷干燥，紫外线辐射强。由平原移居到高原或短期在高原逗留的人，因对高原环境适应能力不足引起以缺氧为突出表现的一组疾病称为高原病（diseases of high altitude），或称高原适应不全症（unacclimatization to high altitude），又称高山病（mountain sickness）。高原病也可发生于海拔3000米以下地区。随着旅游业的发展，该病发病率与日俱增，并且是高原旅行者常见的病死原因。

【病因】

高原地区由于大气压和氧分压降低，进入高原地区后人体发生缺氧。随着海拔升高，吸入气氧分压明显下降，氧供发生严重障碍。低压性低氧血症是急性高原病的重要原因。海拔2400～2700米时，动脉血氧饱和度仅轻度降低；海拔3500～4000米时，动脉血氧饱和度降低到90%以下；海拔5000米时，动脉血氧饱和度降低到75%；海拔5500米以上时，出现严重低氧血症和低碳酸血症，高原适应需要数周或数月，甚至完全不能适应；海拔7000米时，动脉血氧饱和度降低到60%；海拔上升到8000米高度时，大气压268mmHg（35.62kPa），约为海平面（760mmHg）的1/3，吸入气氧分压仅为56mmHg（7.46kPa）。高原病发病快慢、严重程度和发病率与所攀登高原海拔高度、攀登速度、高原停留时间和个体易感性有关。

【发病机制】

从平原进入高原，为适应低氧环境，机体需要适应性改变，以维持毛细血管内血液与组织间必要的压力阶差。每个人对高原缺氧的适应能力有限，过度缺氧时易发生适应不全。

（一）神经系统

大脑皮质对缺氧的耐受性最低，是由于大脑代谢旺盛，耗氧量大。急性缺氧时，最初发生脑血管扩张、血流量增加和颅内压升高，大脑皮质兴奋性增强，出现头痛、多言、失眠和步态不稳。随着缺氧加重，脑细胞无氧代谢加强，ATP生成减少，脑细胞膜钠泵功能障碍，细胞内钠、水潴留，发生高原脑水肿。

（二）呼吸系统

进入高原后，动脉血氧分压降低，刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器，出现反射性呼吸加深、加快，使肺泡通气量和动脉血氧分压增加。过度换气呼出CO_2增多，导致呼吸性碱中毒。适应能力强者，肾脏代偿性排出HCO_3^-增多，以纠正呼吸性碱中毒。急性缺氧致肺小动脉痉挛，持续小动脉痉挛导致平滑肌层增厚，肺循环阻力增高，肺毛细血管压明显升高，血管壁通透性增强，血浆渗出增多，发生高原肺水肿。此外，肺泡壁和肺毛细血管损伤、肺泡表面活性物质减少和血管活性物质（花生四烯酸、PG、TXA_2）释放，加重肺毛细血管内皮损伤和渗漏，促使肺水肿加重，出现痰中带血。登山运动员血内皮素水平较正常人升高两倍。血内皮素与血管内皮细胞受体结合，通过活化钙通道收缩血管。氧供改善后，血内皮素水平和肺动脉压下降。慢性高原病者，呼吸中枢对CO_2敏感性和外周化学感受器对低氧敏感性降低，肺泡通气不足，出现肺弥散功能障碍。长期处于低氧环境可引起肺小动脉平滑肌肥厚及内膜纤维化导致肺动脉高压，最终发生慢性高原病。

（三）心血管系统

高原缺氧刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器引起心率增快是机体最早的代偿性反应，心率增快心排血量增加。急性缺氧时，体内血液重新分布，如皮肤及腹腔器官（特别是肾脏）血管收缩，使血供减少；心及脑血管扩张，血流量增加。血液重新分布是机体的重要代偿机制，有利

笔记

于保证重要器官的血液供应。冠状动脉血管代偿性扩张有一定限度，严重和持久性缺氧将引起心肌损伤。长期移居高原者，肺动脉阻力持续增加导致肺动脉高压。肺动脉高压是机体代偿性改善低氧条件下肺血流灌注，但是肺动脉压持续增高使右心负荷加重，出现右心室肥大，即高原性心脏病，高原性心脏病属于肺源性心脏病。缺氧引起继发性红细胞增多又可增加血液黏稠度，进一步加重心脏负荷。缺氧刺激血儿茶酚胺、垂体加压素和肾上腺皮质激素分泌增加，肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强使血压升高，进一步加重高原性心脏病。长期缺氧损伤心肌和肾上腺皮质功能，也可出现收缩压降低和脉压差变小。

(四) 造血系统

进入高原后，出现代偿性红细胞增多和血红蛋白增加也是缺氧适应反应。急性缺氧时，主要是刺激外周化学感受器，反射性引起交感神经兴奋性增强，使储血器官释放红细胞，糖无氧酵解增强，血乳酸增多，血 pH 值下降，氧解离曲线右移，还原血红蛋白增多，2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)合成增加，氧与血红蛋白亲和力降低，使氧易于释放给组织。低氧血症还能刺激红细胞生成素(erythropoietin)生成，促进骨髓红细胞系统增生，使红细胞数增多及红细胞内血红蛋白含量增加，增强血液携氧能力。

【病理】

高原病的基本病理学特征是细胞肿胀，脑、肺及外周血管常发生血小板、纤维蛋白栓子或静脉血栓。

(一) 急性高原反应

没有特征性病理学变化。

(二) 高原肺水肿

两肺重量明显增加、充血和水肿。在小气道和肺泡内有纤维蛋白渗出和透明膜形成，肺泡壁与毛细血管壁细胞膜变性，血管明显扩张、充血和通透性增强。肺中、小动脉和肺毛细血管有散在血栓形成。

(三) 高原脑水肿

肉眼可见大脑皮质和软脑膜充血，可有脑疝形成。镜下可见脑细胞及其间质水肿、脑组织点状出血，局部有毛细血管损害、红细胞淤滞和血小板聚集，部分脑细胞变性或坏死。

(四) 慢性高原病

右心室增大、室壁增厚和室腔扩张。镜下可见心肌细胞浊肿、心肌坏死灶、心肌纤维断裂和间质增生、水肿。右肺下动脉干扩张，肺动脉干弹性纤维消失，肺小动脉中层肌纤维肥大、结缔组织增生和肺细小动脉硬化。

【临床表现】

高原适应不全的速度和程度决定高原病发生的急缓和临床表现。

(一) 急性高原病(acute mountain sickness)

分为三种类型，彼此可互相交叉或并存。

1. **急性高原反应**(acute high-altitude reaction) 很常见。未适应者进入高原地区后6～24小时发病，出现双额部疼痛、心悸、胸闷、气短、厌食、恶心和呕吐等。中枢神经系统症状与饮酒过量时表现相似。有些病例出现口唇和甲床发绀。通常在高原停留24～48小时后症状缓解，数天后症状消失。少数可发展成高原肺水肿和(或)高原脑水肿。

2. **高原肺水肿**(high-altitude pulmonary edema) 是常见且致命的高原病。通常在快速进入高原地区2～4天内发病，先有急性高原反应表现，继而心动过速、呼吸困难、干咳加重、端坐呼吸、咯白色或粉红色泡沫样痰，肺部可闻及干、湿性啰音。摄盐过多、快速攀登、过劳、寒冷、呼吸道感染、服用安眠药和有高原肺水肿既往史者较易发病。

笔记

3. **高原脑水肿**(high-altitude cerebral edema) 又称神经性高山病(nervous puna)，是罕见且

严重的急性高原病。大多数于进入高原地区1～3天后发病，表现剧烈头痛伴呕吐、精神错乱、共济失调、幻听、幻视、言语和定向力障碍，随着病情发展，出现步态不稳、嗜睡、木僵或昏迷，有的发生惊厥。

（二）慢性高原病（chronic mountain sickness）

又称Monge病，较少见。主要发生在久居高原或少数世居海拔4000米以上的人。有以下几种临床类型：

1. 慢性高原反应（chronic high altitude reaction）　是指急性高原反应持续3个月以上不恢复者，表现头痛、头晕、失眠、记忆力减退、注意力不集中、心悸、气短、食欲不振、消化不良、手足麻木和颜面水肿，有时发生心律失常或短暂性昏厥。

2. 高原红细胞增多症　是对高原缺氧的一种代偿性生理适应反应。由于血黏滞度过高，可有脑血管微小血栓形成。患者常表现头晕、头痛、记忆力减退、失眠或短暂脑缺血发作，颜面发绀和杵状指。

3. 高原血压改变　久居或世居高原者通常血压偏低（≤90/60mmHg），常伴有头痛、头晕、疲倦和失眠等神经衰弱症状。血压升高时可诊断高原高血压，与原发性高血压表现相似，但很少引起心和肾脏损害。少数高原高血压患者可转变为高原低血压。

4. 高原心脏病　多见于高原出生的婴幼儿，成年人移居高原6～12个月后发病。主要表现为心悸、气短、胸闷、咳嗽、发绀、颈静脉怒张、心律失常、肝大、腹水和下肢水肿。有的患者间断出现睡眠呼吸暂停或打鼾，应与Pickwickian综合征鉴别。

【实验室检查】

（一）血液学检查

急性高原病患者可有轻度白细胞增多；慢性者红细胞计数超过$7.0\times10^{12}/L$，血红蛋白浓度超过180g/L，血细胞比容超过60%。

（二）心电图检查

慢性高原心脏病患者表现电轴右偏、肺型P波、右心室肥大劳损、T波倒置和（或）右束支传导阻滞。

（三）胸部X线检查

高原肺水肿患者胸片显示双侧肺野弥散性斑片或云絮状模糊阴影。高原心脏病者表现肺动脉明显突出，右肺下动脉干横径≥15mm，右心室增大。

（四）肺功能检查

动脉血气分析：高原肺水肿患者表现低氧血症、低碳酸血症和呼吸性碱中毒；高原心脏病者表现低氧血症和$PaCO_2$增高。慢性高原病患者肺活量减少，峰值呼气流速降低，每分通气量下降。右心导管检查肺动脉压、右心房和右心室压升高，PCWP正常。

【诊断和鉴别诊断】

高原病的诊断依据：①进入海拔较高或高原地区后发病；②其症状与海拔高度、攀登速度及有无适应明显相关；③除外类似高原病表现的相关疾病；④氧疗或易地治疗明显有效。此外，不同临床类型高原病应与相关疾病鉴别。

（一）急性高原反应

应与晕车和急性胃肠炎等鉴别。

（二）高原肺水肿

应与肺炎、高原支气管炎、肺栓塞、梗死或气胸鉴别。如果出现肺水肿或ARDS，应与心源性或其他非心源性肺水肿（如药物或神经源性肺水肿）鉴别。

（三）高原脑水肿

应与代谢或中毒脑病、脑血管意外和颅脑创伤鉴别。

笔记

（四）高原红细胞增多症

主要与真性红细胞增多症鉴别，后者常见于中老年人，脾大明显，除红细胞增多外尚有白细胞和血小板增多，对氧疗和易地治疗无效。

【治疗】

（一）急性高原反应

1. **休息** 一旦考虑急性高原反应，症状未改善前，应终止攀登，卧床休息和补充液体。

2. **氧疗** 经鼻管或面罩吸氧（1～2L/min）后，几乎全部病例症状缓解。

3. **药物治疗** 头痛者应用阿司匹林（650mg）、对乙酰氨基酚（650～1000mg）、布洛芬（600～800mg）或普鲁氯哌嗪；恶心呕吐时，肌注丙氯拉嗪（或甲哌氯丙嗪）；严重病例，口服地塞米松（4mg，每6小时1次），或联合应用地塞米松（4mg，每12小时1次）和乙酰唑胺（500mg，午后顿服）。

4. **易地治疗** 症状不缓解甚至恶化者，应尽快将患者转送到海拔较低的地区，即使海拔高度下降300米，症状也会明显改善。

（二）高原肺水肿

1. **休息** 绝对卧床休息，采取半坐位或高枕卧位，注意保暖。

2. **氧疗** 应用通气面罩吸入40%～50%氧气（6～12L/min）可有效缓解呼吸急促和心动过速。有条件者应用便携式高压（Gamow）气囊治疗。

3. **易地治疗** 氧疗无效时，应立即转送到海拔较低的地区。大多数病例降低到海拔3000米以下地区两天后即可恢复。

4. **药物治疗** 不能及时转运的患者，舌下含化或口服硝苯地平（10mg，4小时1次）降低肺动脉压和改善氧合作用，从而减轻症状。氨茶碱有解除支气管痉挛、强心、利尿和显著降低肺动脉压作用，0.25g用5%～50%葡萄糖溶液20～40ml稀释后缓慢静脉注射，根据病情4～6小时重复。呋塞米（40～80mg）静脉注射，减少血容量，减轻心脏负荷。严重者使用皮质激素治疗，氢化可的松200～300mg或地塞米松10～20mg静脉滴注。出现快速心房颤动时，应用洋地黄和抗血小板药物（阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定或西洛他唑）。通常经上述治疗后，24～48小时内恢复。

（三）高原脑水肿

治疗基本与急性高原反应和高原肺水肿相同。早期识别是成功治疗的关键。

1. **易地治疗** 如果出现共济失调，立即将患者转送到海拔较低的地区，海拔至少要下降600米以上。

2. **氧疗** 应用通气面罩吸入40%～50%氧气（2～4L/min）。不能转送者应行便携式高压气囊治疗。

3. **药物治疗** 地塞米松8mg，静脉注射，继之4mg，每6小时一次。同时静脉给予甘露醇注射液和呋塞米（40～80mg）降低颅内高压。在最初24小时，尿量应保持在900ml以上。

4. **保持气道通畅** 昏迷患者注意保持气道通畅，必要时气管内插管。因该病患者常存在呼吸性碱中毒，故不宜过度通气。

（四）慢性高原病

1. **易地治疗** 在可能情况下，应转送到海平面地区居住。

2. **氧疗** 夜间给予低流量吸氧（1～2L/min）能缓解症状。

3. **药物** 乙酰唑胺（125mg，2次/天）或醋酸甲羟孕酮（20mg，3次/天），能改善氧饱和度。

4. **静脉放血** 静脉放血可作为临时治疗措施。

【预防】

笔记

1. 进入高原前，应进行有关高原环境特点、生活常识及高原病防治知识方面的教育。

2. 有器质性疾病、严重神经衰弱或呼吸道感染患者，不宜进入高原地区。

3. 攀登高原前，进行适应性锻炼；进入高原过程中，坚持阶梯升高原则。如果不能阶梯上升，于攀登前24小时预防性服用乙酰唑胺（250mg，每8小时一次）和（或）地塞米松（4mg，每6小时一次）。

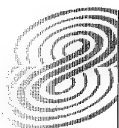
4. 进入高原后，避免剧烈运动，应减少劳动量及劳动强度，适应后逐渐增加劳动量。注意防冻保暖，避免烟酒和服用镇静催眠药，保证供给充分液体。

【预后】

急性高原病经及时诊断和积极治疗，一般预后良好。高原肺水肿和高原脑水肿，延误诊断和治疗常可致死。高原肺水肿恢复者，再次进入相同高原环境时容易复发。慢性高原病患者转移到平原后，多在1～2个月内恢复，高原心脏病伴有肺动脉高压和右心室肥大者，一般不易恢复。

（柴艳芬）

笔记



第六章　淹　　溺

人体浸没于水或其他液体后，反射性引起喉痉挛和（或）呼吸障碍，发生窒息性缺氧的临床死亡状态称淹溺（drowning）。突然浸没至少低于体温5℃的水后出现心脏停搏或猝死为淹没综合征（immersion syndrome）。淹没后综合征（postimmersion syndrome）指淹没一段时间恢复后因肺泡毛细血管内皮损伤和渗漏引起肺部炎症反应、肺泡表面活性物质减少或灭活出现的呼吸窘迫，是ARDS的一种类型。

淹溺常发生在夏季，多见于沿海国家和地区。淹溺已成为伤害致死的第三位原因，常见于儿童和青少年，是14岁以下儿童首位致死原因。男性淹溺约为女性的3倍。每年全世界死于淹溺者500 000以上，超过战争死亡人数，占全部死亡者的0.7%。在我国，淹溺是伤害死亡的第三位原因。

【病因和发病机制】

（一）病因

淹溺常见于水上运动（游泳、划船意外等）、跳水（头颈或脊髓损伤）或潜水员因癫痫、心脏病或心律失常、低血糖发作引起神志丧失者；下水前饮酒或服用损害脑功能药物及水中运动时间较长过度疲劳者；也可见于水灾、交通意外或投水自杀者等。

（二）发病机制

人体溺水后数秒钟内本能地屏气（<1分钟），引起潜水反射（呼吸暂停、心动过缓和外周血管剧烈收缩），保证心脏和大脑血供。不能屏气后，出现非自发性吸气，水进入气道引起反射性咳嗽，有时出现喉痉挛。气道液体增多时导致严重呼吸障碍、缺氧、高碳酸血症和代谢性酸中毒。脑缺氧严重时，喉痉挛消失，发生窒息和昏迷，继而出现心动过速、心动过缓及无脉性电活动，最终心脏停搏。通常，淹溺过程从溺水到心脏停搏约为数秒到数分钟。

根据浸没介质不同，分为淡水淹溺和海水淹溺。

1. **淡水淹溺**（freshwater drowning）　约90%淹溺者发生于淡水，其中50%在游泳池。淡水（江河、湖泊或池塘）较血浆或其他体液渗透压低。浸没后，通过呼吸道或胃肠道进入体内的淡水迅速吸收到血液循环，使血容量增加。严重病例引起溶血，出现高钾血症和血红蛋白尿。淡水吸入最重要的临床意义是肺损伤，肺泡表面活性物质灭活，肺顺应性下降、肺泡塌陷萎缩、呼吸膜破坏、肺泡容积急剧减小，发生通气/血流比例失调。即使迅速复苏，仍不能终止急性肺损伤过程，出现广泛肺水肿或微小肺不张。此外，肺泡内液体也妨碍正常气体交换，氧合作用发生障碍。

2. **海水淹溺**（saltwater drowning）　海水含钠量约是血浆的3倍以上。因此，吸入的海水较淡水在肺泡内停留时间长，并能使血液中水进入肺泡腔，产生肺水肿、肺内分流，减少气体交换，发生低氧血症。此外，海水引起肺泡上皮及肺毛细血管内皮细胞损伤，通透性增加，促使肺水肿发生。尽管淡水和海水渗透梯度不同，但是溺水吸入两者后，产生肺损伤程度相似，都可引起肺顺应性降低、肺水肿、肺内分流、低氧血症和混合性酸中毒。

吸入1～3ml/kg淡水或海水即能破坏肺泡表面活性物质，导致肺泡塌陷、肺不张、非心源性肺水肿、肺内分流和通气/血流灌注比例失调。吸入淡水与海水淹溺后电解质失衡、溶血和液体腔隙转移的发病机制不同。大多数淹溺者猝死原因是严重心律失常。冰水淹溺迅速致死的原因常为心动过缓或心脏停搏。患者突然接触冷水刺激迷走神经导致Q-T间期延长及儿茶酚胺大量释放，发生心室颤动或心脏停搏和意识丧失。身体及淹溺介质间温差越大，淹溺综合征患

笔记

者预后越严重。如果入水前用冷水润湿脸部和头部可能会有一定预防作用。淹溺引起的低体温有时可延长救治患者的时间,提高存活机会。因为低体温可降低大脑氧耗,延迟细胞缺氧和ATP消耗。体温由37°C降至20°C的过程中,每降低1℃,大脑氧耗率约减少5%。严重脑缺氧者,还可促使神经源性肺水肿发生。

【病理】

尸检发现,大多数淹溺者吸入水量<4ml/kg。溺死者双肺含水量多、重量明显增加,有不同程度出血、水肿、肺泡壁破裂。约70%溺死者呼吸道有误吸的呕吐物、泥沙或水生植物。继发溺死患者肺泡上皮细胞脱落、出血、透明膜形成和急性炎性渗出。尚可见急性肾小管坏死性病变。

【临床表现】

淹溺者出现神志丧失、呼吸停止或大动脉搏动消失,处于临床死亡状态。近乎淹溺患者临床表现个体差异较大,与溺水持续时间长短、吸水量多少、吸入介质性质和器官损伤严重程度有关。

(一) 症状

近乎淹溺者可有头痛或视觉障碍、剧烈咳嗽、胸痛、呼吸困难和咯粉红色泡沫样痰。溺入海水者,口渴感明显,最初数小时可有寒战和发热。

(二) 体征

淹溺者口腔和鼻腔内充满泡沫或泥污、皮肤发绀、颜面肿胀、球结膜充血和肌张力增加;精神和神志状态改变包括烦躁不安、抽搐、昏睡和昏迷;呼吸表浅、急促或停止,肺部可闻及干、湿啰音;心律失常、心音微弱或心搏停止;腹部膨隆,四肢厥冷。

诊断淹溺时,要注意淹溺时间长短、有无头部及颅内损伤。跳水或潜水淹溺者可伴有头或颈椎损伤。

【实验室和其他检查】

(一) 血和尿液检查

外周血白细胞轻度增高。淡水淹溺者,血钾升高,血和尿液可出现游离血红蛋白。海水淹溺者可有高钠血症或高氯血症。严重者,出现DIC实验室表现。

(二) 心电图检查

心电图显示窦性心动过速、非特异性ST段和T波改变、室性心律失常或完全性心脏传导阻滞。

(三) 动脉血气检查

约75%的患者有严重混合性酸中毒,所有患者都有不同程度低氧血症。

(四) X线检查

淹溺后数小时可出现肺浸润和肺水肿,胸片显示斑片状浸润。较早进行胸部X线检查可能会低估肺损伤严重性。住院12~24小时吸收好转或进展恶化。疑有颈椎损伤时,应进行颈椎X线检查。早期脑部CT检查无明显益处。脑磁共振能预测患者神经系统预后,淹溺3~4天后检查对判断预后价值较为理想。

【治疗】

(一) 院前急救

1. 现场急救 尽快将溺水者从水中救出;采取头低俯卧位行体位引流;迅速清除口鼻腔中污水、污物、分泌物及其他异物;拍打背部促使气道液体排出,保持气道通畅。疑有气道异物阻塞的患者,可予Heimlich手法排出异物。

2. 心肺复苏 心搏呼吸停止者,立即现场施行CPR,气管内插管和吸氧。水上救生员救出的淹溺者中仅有5%需行CPR。经旁观者救出的淹溺者中约30%需行CPR。只有经过专门训练的救援者才能在水中进行CPR。复苏期间注意误吸。患者转送过程中,不应停止心肺复苏。

笔记

（二）院内处理

1. 供氧 吸入高浓度氧或高压氧治疗，根据病情采用机械通气。对溺水者应监测动脉血气。清醒患者可使用面或鼻罩持续气道正压吸氧。严重或进行性呼吸窘迫、缺乏气道反射保护、合并头胸部损伤的患者应行气管内插管。$PaCO_2$分压超过50mmHg，行气管内插管和机械通气。经高流量吸氧后血氧饱和度低于90%或PaO_2低于60mmHg者须行气道正压通气。

2. 复温 体温过低者，可采用体外或体内复温措施，使中心体温至少达到30～35℃。

3. 脑复苏 有颅内压升高或昏迷者，应用呼吸机增加通气，使$PaCO_2$保持在25～30mmHg。同时，静脉输注甘露醇降低颅内压，缓解脑水肿。可经验性应用纳洛酮治疗。

4. 抗生素治疗 用于污水淹溺、有感染体征或脓毒症的淹溺者。

5. 处理并发症 对合并惊厥、低血压、心律失常、肺水肿、ARDS、应激性溃疡伴出血、电解质和酸碱平衡失常者进行相应处理。

【预后】

淹溺所致肺损伤和脑缺氧严重程度与吸水量、淹溺时间有关，与吸入淡水或海水性质无关。治疗1小时恢复神志的淹溺者预后好。由水中救出后到自主呼吸恢复时间越短预后越好。约20%淹溺者恢复后遗留不同程度脑功能障碍、中枢性四肢瘫痪、锥体外系综合征和外周神经或肌肉损伤。有时，持续昏迷、血流动力学不稳定和瞳孔散大的淹溺者也可恢复正常神经功能。近年来，淹溺病死率明显降低。

【预防】

1. 对从事水上作业者，定期进行严格健康检查。
2. 有慢性或潜在疾病者，不宜从事水上活动。
3. 酒精能损害判断能力和自我保护能力，下水作业前不要饮酒。
4. 进行游泳、水上自救互救知识和技能训练；水上作业时应备用救生器材。
5. 避免在情况复杂的自然水域游泳或在浅水区跳水或潜泳。
6. 下水前要做好充分准备活动，不宜在水温较低水域游泳。

（柴艳芬）

笔记



第七章 电 击

一定量电流(electrical current)通过人体引起不同程度组织损伤或器官功能障碍或猝死称为电击(electrical injury),俗称触电(electrical shock)。电击包括低压电(≤380V)、高压电(>1000V)和超高压电或雷击(lightning injury,电压在10 000万伏以上)三种电击类型。夏季,天气潮热多雨及人体大量出汗,电击事件增多。雷击多见于户外劳动的农民、建筑工人和运动员等。除洪水外,雷击伤害位于天气相关(沙尘暴、寒潮、大风、霜冻)伤害的首位。

【病因】

意外电击常发生于工作或生活中违反用电操作规程者。风暴、地震或火灾致电线断裂也可遭受意外电击。绝大多数电击发生于青少年男性和从事电作业者。

【发病机制】

电击对人体损伤程度与接触的电压(electric voltage)高低、电流类型[直流电(direct current,DC)和交流电(alternating current,AC)]、电流强度、频率高低、触电部位皮肤电阻(electric resistance)、触电时间长短、电流体内途径和所处环境气象条件密切相关。电击时,产生的电阻由电流通过体内途径决定。人体组织电阻由小到大依次为神经、血液、黏膜、肌肉、干燥皮肤、肌腱、脂肪和骨骼。500V以下AC较直流电危害性大,它能使肌细胞膜除极导致肌肉持续痉挛性收缩,使触电者的手紧紧握住电源线不能脱离开电源,故AC对人体伤害较DC更大。不同频率AC对人体损伤也不同,低频AC(15~150Hz)较高频AC危害性大,50~60Hz低频家用AC更易引起心室颤动。电流强度为60~120mA时可发生心室颤动。

电击损伤包括电流对细胞的直接损伤和电阻产热引起的组织和器官损伤:如皮肤及皮下组织的烧伤;深部组织(肌肉、脂肪和肌腱等)局部水肿,压迫营养血管引起闭塞,发生缺血和坏死;接触超高压电能使组织迅速"炭化(carbonization)";电流通过中枢神经系统会立即引起呼吸、心搏停止,导致死亡。

大多数高压电击伤是热损伤,其组织学显示为凝固性坏死。尸检发现,高压电击致死者,中枢神经系统和全身组织器官均有充血、水肿、出血及坏死。

【临床表现】

(一) 全身表现

轻度电击者,出现惊恐、心悸、头晕、头痛、痛性肌肉收缩和面色苍白等。高压电击特别是雷击时,发生意识丧失、心搏和呼吸骤停。幸存者遗有定向力丧失和痫性发作。部分患者有心肌和心脏传导系统损伤,心电图显示非特异性ST段降低、心房颤动或心肌梗死改变。大面积体表烧伤或组织损伤处体液丢失过多时,出现低血容量性休克。直接肾脏损伤、肌肉组织坏死产生肌球蛋白尿(myoglobulinuria)和肌红蛋白尿(myoglobinuria)及溶血后血红蛋白尿(hemoglobinuria)都能促发急性肾衰竭,脱水或血容量不足时更能使病情加速或恶化。

(二) 局部表现

触电部位释放电能最大,局部皮肤组织损伤最严重。电击处周围皮肤组织烧伤较轻。如有衣服点燃可出现与触电部位无关的大面积烧伤。电流通过途径的组织和器官可发生隐匿性损伤。高压电击时,电流入口处烧伤严重,烧伤部位组织炭化或坏死成洞,组织解剖结构清楚,常发生前臂腔隙综合征(compartment syndrome)。因肌肉组织损伤、水肿和坏死,肌肉筋膜下组织压力增加,出现神经和血管受压体征,脉搏减弱,感觉及痛觉消失。由于触电后大肌群强直性收缩,可发生脊椎压缩性骨折或肩关节脱位。

笔记

(三)并发症和后遗症

电击后24～48小时常出现并发症和后遗症:如心肌损伤、严重心律失常和心功能障碍;吸入性肺炎和肺水肿;消化道出血或穿孔、麻痹性肠梗阻;DIC或溶血;肌球蛋白尿或肌红蛋白尿和急性肾衰竭;骨折、肩关节脱位或无菌性骨坏死;大约半数电击者有单或双侧鼓膜破裂、听力丧失;烧伤处继发细菌感染。电击后数天到数月可出现上升或横断性脊髓炎、多发性神经炎或瘫痪等;角膜烧伤、视网膜剥离、单侧或双侧白内障和视力障碍。孕妇电击后,常发生流产、死胎或宫内发育迟缓。

【治疗】

(一)切断电源

发现电击患者后,立即切断电源,应用绝缘物将患者与电源隔离。

(二)心肺脑复苏

对心脏停搏和呼吸停止者,立即进行CPR,挽救患者生命。对所有电击患者,应连续进行48小时心电监测,以便发现电击后迟发性心律失常。对心律失常者,选用相关抗心律失常药。

(三)急性肾衰竭

静脉输注乳酸钠林格液,迅速恢复循环容量,维持尿量在50～75ml/h。出现肌球蛋白尿时,维持尿量在100～150ml/h。同时静脉输注碳酸氢钠(50mmol/L)碱化尿液,使血液pH值维持在7.45以上,预防急性肾衰竭。严重肌球蛋白尿患者恢复有效血容量后尿量仍未增加时,可在乳酸钠林格液1L中加入甘露醇12.5g。尿内肌球蛋白消失后即停用甘露醇。热灼伤者,常有严重血容量不足,恢复有效循环容量前,避免静脉输注甘露醇。严重急性肾衰竭时,根据病情进行血液透析。

(四)外科问题处理

对于广泛组织烧伤、肢体坏死和骨折者,应进行相应处置。坏死组织应进行清创术,预防注射破伤风抗毒素(3000U)。有继发感染者,给予抗生素治疗。对腔隙综合征患者,如果腔隙压力超过30～40mmHg,需要行筋膜切开减压术。对于肢体电击伤后深部组织损伤情况不明者,可应用动脉血管造影或放射性核素^{133}氙洗脱术或^{99m}锝焦磷酸盐肌扫描术检查,指导治疗。

【预防】

1. 普及宣传用电常识,经常对所用电器和线路进行检查和检修。
2. 雷雨天气,应关好门窗,留在室内,不宜使用无防雷措施的电视、音响等电器。
3. 从事室外工作者,切勿站在高处或在田野上走动或在树下避雨;不能接触天线、水管或金属装置。
4. 在空旷场地遇到雷电时,立即卧倒,不宜打伞,远离树木和桅杆。

(柴艳芬)

笔记



参 考 文 献

1. Cline DM. 急诊医学综合学习指南. 第 5 版. 崔书章,柴艳芬,寿松涛 译. 天津:天津科学技术出版社,2003.
2. John A. Marx. ROSEN EMERGENCY MEDICINE. Mosby:Incorporated,2010.
3. Paul Atkinson, Richard Kendall, Lee Van Rensburg. Emergency Medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2010.
4. Gawarammana I B, Buckley N A. Medical management of paraquat ingestion. BJCP,2011,72(5):745-757.
5. Edward W, Boyer MD. Management of Opioid Analgesic Overdose. N Engl J Med,2012,367:146-155.
6. Casa DJ, Armstrong LE, Kenny GP, et al. Exertional Heat Stroke: New Concepts Regarding Cause and Care. Current Sports Medicine Reports,2012,11(3):116.
7. Avellanas ML, Ricart A, Botella J, et al. Management of severe accidental hypothermia. Med Intensiva,2012,36(3):200-212.
8. Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, et al. Drowning. N Engl J Med,2012,366(22):2102-2110.

笔记

中英文名词对照索引

Alport 综合征　Alport syndrome, AS　515

A 组乙型溶血性链球菌　group A streptococcus, GAS　804

Burkitt 淋巴瘤/白血病　Burkitt lymphoma/Leukemia, BL　597

CT 静脉造影　computed tomo-venography, CTV　342

C 型利钠肽　C-type natriuretic peptide, CNP　165

Graves 眼病　Graves ophthalmopathy, GO　686

IgA 肾病　IgA nephropathy, IgAN　485

Ph 染色体阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤　myelo-proliferative neoplasms, MPNs　607

ST 段抬高型心肌梗死　ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI　227

T_3型甲状腺毒症　T_3 toxicosis　688

TSH 结合抑制性免疫球蛋白　TSH-binding inhibitory immunoglobulin, TBII　685

TSH 受体刺激性抗体　TSHR stimulation antibody, TSAb　685

TSH 受体刺激阻断性抗体　TSHR stimulation-blocking antibody, TSBAb　685

TSH 受体抗体　TSH receptor antibodies, TRAb　685

β 受体拮抗剂　β-Blockers　211

γ-干扰素释放试验　interferon-gamma release assays, IGRAs　66

A

阿利吉仑　aliskiren　171

阿米卡星　amikacin　327

阿莫西林　amoxicillin　327

阿片　opium　895

阿片-黑素-促皮质素原　proopiomelanocortin, POMC　653

阿片类镇痛药　opioid analgesics　895

阿片受体　opioid receptor　896

阿糖胞苷　cytarabine, Ara-C　589

埃勃斯坦畸形　Ebstein anomaly　290

艾曲波帕　eltrombopag　626

艾森门格综合征　Eisenmenger syndrome　286

艾司洛尔　esmolol　302

氨苄西林　ampicillin　326

氨基甲酸酯类杀虫剂中毒　carbamate insecticide poisoning　890

胺碘酮　amiodarone　211

B

白细胞减少　leukopenia　571

白血病　leukemia　578

包涵体肌炎　inclusion body myositis, IBM　843

贝赫切特病　Behcet disease, BD　839

被动复温　passive rewarming　921

苯丁酸氮芥　chlorambucil, CLB　592

苯唑西林　oxacillin　326

比伐卢定　bivalirudin　240

边缘区淋巴瘤　marginal zone lymphoma, MZL　597

苄星青霉素　benzathine penicillin　301

变异型心绞痛　variant angina pectoris　236

变应性支气管肺曲霉病　allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA　55

便秘　constipation　405

丙氨酸氨基转移酶　alanine aminotransferase, ALT　355

丙吡胺　disopyramide　210

丙型肝炎病毒　hepatitis C virus, HCV　419

病毒性肺炎　viral pneumonia　50

病态窦房结综合征　sick sinus syndrome, SSS　184

不成熟前体细胞异常定位　abnormal localization of immature precursor, ALIP　576

不明原因消化道出血　obscure gastrointestinal bleeding, OGIB　454

不稳定型心绞痛　unstable angina, UA　227

C

蚕豆病　favism　564

长期持续性房颤　long-standing persistent AF　189

肠结核　intestinal tuberculosis　379

肠上皮化生　intestinal metaplasia　365

肠易激综合征　irritable bowel syndrome, IBS　399

常染色体显性多囊肾病　autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD　512

超声　ultrasonography, US　355

超声内镜　endoscopic ultrasonography, EUS　354

成人隐匿性自身免疫性糖尿病　latent autoimmune diabetes in adults, LADA　737

迟发性多发神经病　delayed polyneuropathy　885

持续性房颤　persistent AF　189

初发型心绞痛 new-onset angina pectoris 236
触电 electrical shock 931
触发活动 triggered activity 178
传染性非典型肺炎 atypical pneumonia 52
垂体瘤 pituitary tumors 665
垂体性侏儒症 pituitary dwarfism 674
磁共振 magnetic resonance imaging,MRI 356
磁共振胆胰管成像 magnetic resonance cholangiopancreatography,MRCP 356
促红细胞生成素 erythropoietin,EPO 540

D

大动脉炎 Takayasu arteritis,TA 831,832
代偿性抗炎症反应综合征 compensatory anti-inflammatory response syndrome,CARS 133
代谢综合征 metabolic syndrome,MS 773
单纯性甲状腺肿 simple goiter 683
单钠尿酸盐 monosodium urate 856
胆管细胞癌 cholangiocarcinoma 429
胆碱受体拮抗药 cholinoceptor blocking drugs 887
淡漠型甲亢 apathetic hyperthyroidism 687
淡水淹溺 freshwater drowning 928
低密度脂蛋白胆固醇 low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C 220
低通气 hypopnea 128
低血糖症 hypoglycemia 757
地尔硫草 diltiazem 302
地方性甲状腺肿 endemic goiter 683
地高辛 digoxin 172
地中海贫血 thalassemia 565
碘缺乏病 iodine deficiency disorders,IDD 683
电-机械分离 electromechanical dissociation,EMD 329
电除颤 defibrillation 215
电击 electrical injury 931
电流 electrical current 931
电转复 cardiovertion 215
动力异常性腹泻 motility diarrhea 402
动脉导管未闭 patent ductus arteriosus,PDA 287
动脉中层硬化 Monckeberg arteriosclerosis 220
动脉粥样硬化 atherosclerosis 220
动态心电图 Holter ECG monitoring 179
动态血压监测 ambulatory blood pressure monitoring, ABPM 261
冻僵 frozen rigor,frozen stiff 920
冻伤 frostbite 920
窦房传导时间 sinoatrial conduction time,SACT 181
窦房传导阻滞 sinoatrial block,SAB 183
窦房结恢复时间 sinus node recovery time,SNRT 180
窦性停搏或窦性静止 sinus pause or sinus arrest 183
窦性心动过缓 sinus bradycardia 183
窦性心动过速 sinus tachycardia 182
毒毛花苷 K strophanthin K 172
毒品 narcotics 895
毒物 poison 872
毒蕈碱样症状 muscarinic signs 885
多瓣膜病 multivalvular heart disease 313
多发性骨髓瘤 multiple myeloma,MM 602
多发性肌炎 polymyositis,PM 843
多发性内分泌腺瘤病 multiple endocrine neoplasia,MEN 727
多沙唑嗪 doxazosin 265
多源性房性心动过速 multifocal atrial tachycardia 186

E

恶化型心绞痛 accelerated angina pectoris 236
二尖瓣关闭不全 mitral incompetence 302
二尖瓣狭窄 mitral stenosis 298

F

反流性食管炎 reflux esophagitis,RE 357
反应性关节炎 reactive arthritis,ReA 822
房间隔缺损 atrial septal defect,ASD 285
房室传导阻滞 atrioventricular block 204
房室交界区性期前收缩 premature atrioventricular junctional beats 191
房室交界区性心律 AV junctional rhythm 191
房室交界区性逸搏 AV junctional escape beats 191
房室结内折返性心动过速 atrioventricular nodal reentrant tachycardia,AVNRT 192
房室旁路 accessory atrioventricular pathways 194
房室折返性心动过速 atrioventricular reentrant tachycardia, AVRT 194
房性期前收缩 atrial premature beats 185
房性心动过速 atrial tachycardia 186
非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 non-ST segment elevation acute coronary syndrome,NSTEACS 236
非 ST 段抬高型心肌梗死 non-ST-segment elevation myocardial infarction,NSTEMI 227
非毒性甲状腺肿 nontoxic goiter 683
非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin lymphoma,NHL 593
非酒精性脂肪性肝病 non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD 408

非糜烂性反流病 nonerosive reflux disease,NERD 357
非清髓性 HSCT nonmyeloablative HSCT,NST 646
非细菌性血栓性心内膜炎 non-bacterial thrombotic endocarditis 321
非小细胞肺癌 non-small cell lung cancer,NSCLC 76
非甾体抗炎药 non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs 363,801
非阵发性房室交界区性心动过速 nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia 191
肥大性肺性骨关节病 hypertrophic pulmonary osteoarthropathy 79
肥厚型心肌病 hypertrophic cardiomyopathy,HCM 277
肥胖症 obesity 769
肺孢子菌肺炎 pneumocystis pneumonia,PCP 56
肺动脉高压 pulmonary hypertension 107
肺梗死 pulmonary infarction 101
肺结核 pulmonary tuberculosis 61
肺念珠菌病 pulmonary candidiasis 54
肺脓肿 lung abscess 57
肺泡蛋白沉着症 pulmonary alveolar proteinosis,PAP 98
肺气肿 emphysema 21
肺曲霉病 pulmonary aspergillosis 55
肺栓塞 pulmonary embolism,PE 99,341
肺性脑病 pulmonary encephalopathy 140
肺血栓栓塞症 pulmonary thromboembolism,PTE 99
肺炎 pneumonia 41
肺炎链球菌肺炎 streptococcus pneumoniae 45
肺炎衣原体肺炎 chlamydia pneumonia 50
肺炎支原体肺炎 mycoplasmal pneumonia 49
肺隐球菌病 pulmonary cryptococcosis 56
肺源性心脏病 cor pulmonale 110
分化综合征 differential syndrome 585
分泌性腹泻 secretory diarrhea 402
风湿热 rheumatic fever,RF 804
风湿性多肌痛 polymyalgia rheumatica,PMR 834
风湿性疾病 rheumatic diseases 797
风湿性心脏病 rheumatic heart disease 804
氟达拉滨 fludarabine,Flu 592
副癌综合征 paraneoplastic syndrome 79
腹膜透析 peritoneal dialysis,PD 534
腹水 ascites 421
腹型过敏性紫癜 Henoch purpura 623

G

改善病情的抗风湿药 disease modifying antirheumatic drugs,DMARDs 802
干扰素 interferon-α,IFN-α 589
肝素诱导血小板减少症 heparin-induced thrombocytopenia,HIT 639
肝细胞肝癌 hepatocellular caricinoma,HCC 429
肝性脑病 hepatic encephalopathy,HE 434
肝硬化 hepatic cirrhosis 419
感染性心内膜炎 infective endocarditis,IE 321
高级生命支持 advanced life support,ALS 331
高密度脂蛋白胆固醇 high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C 220
高尿酸血症 hyperuricemia 790
高三尖杉酯碱 homoharringtonine,HHT 589
高山病 mountain sickness 923
高渗高血糖综合征 hyperosmolar hyperglycemic syndrome,HHS 755
高血压肾硬化症 hypertensive nephrosclerosis 509
高原病 diseases of high altitude 923
高原肺水肿 high-altitude pulmonary edema 924
高原脑水肿 high-altitude cerebral edema 924
高原适应不全症 unacclimatization to high altitude 923
格列酮类 glitazones 276
功能性胃肠病 functional gastrointestinal disorders,FGIDs 398
功能性消化不良 functional dyspepsia,FD 398
供体淋巴细胞输注 donor lymphocytes infusion,DLI 646
供氧减少性心肌缺血 supply ischemia 227
骨关节炎 osteoarthritis,OA 852
骨量 bone mass 860
骨髓增生性疾病 myeloproliferative diseases,MPD 607
骨髓增生异常综合征 myelodysplastic syndromes,MDS 574
骨髓增殖性肿瘤 myeloproliferative neoplasms,MPNs 607
骨质疏松症 osteoporosis,OP 860
骨重建 bone remodeling 860
骨赘 osteophyte 852
关节胶化 articular gelling 853
关节型过敏性紫癜 Schönlein purpura 623
冠心病 coronary heart disease,CHD 227
冠状动脉旁路移植术 coronary artery bypass graft,CABG 235
冠状动脉造影 coronary angiography 168
冠状动脉粥样硬化性心脏病 coronary atherosclerotic heart disease 227
国际分期系统 international staging system,ISS 605
国际预后指数 international prognostic index,IPI 601
过敏性肺炎 hypersensitivity pneumonitis,HP 96

过敏性紫癜 allergic purpura 622

H

海水淹溺 saltwater drowning 928
海因小体 Heinz body 565
红白血病 erythroleukemia, EL 579
红细胞内铁缺乏 iron deficient erythropoiesis, IDE 549
红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症 erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency 564
后除极 after depolarization 178
呼吸机相关性肺炎 ventilator associated pneumonia, VAP 42
呼吸衰竭 respiratory failure 138
华法林 warfarin 302
踝肱指数 ankle-brachial index, ABI 340
环孢素 cyclosporine 267
环丙沙星 ciprofloxacin 326
环磷酰胺 cyclophosphamide, cytoxan, CTX 832
环形铁粒幼细胞性难治性贫血 RA with ringed sideroblasts, RAS 574
环氧合酶 cyclooxygenase, COX 363
磺达肝癸钠 fondaparinux 240
霍奇金淋巴瘤 Hodgkin lymphoma, HL 593

J

肌酸激酶 creatine kinase, CK 844
肌炎特异性抗体 myositis specific antibody, MSA 843
基础生命活动的支持 basic life support, BLS 330
基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases, MMPs 336
极低密度脂蛋白胆固醇 very low density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C 220
急进性肾小球肾炎 rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN 471
急性单核细胞白血病 acute monocytic leukemia, AMoL 579
急性毒品中毒 acute narcotics poisoning 895
急性高原反应 acute high-altitude reaction 924
急性冠状动脉综合征 acute coronary syndrome, ACS 227
急性呼吸窘迫综合征 acute respiratory distress syndrome, ARDS 133
急性间质性肾炎 acute interstitial nephritis, AIN 494
急性巨核细胞白血病 acute megakaryoblastic leukemia, AMeL 580
急性粒-单核细胞白血病 acute myelomonocytic leukemia, AMMoL 579
急性粒细胞白血病部分分化型 AML with maturation 579
急性粒细胞白血病未分化型 AML without maturation 579
急性淋巴细胞白血病 acute lymphocytic leukemia, ALL 578
急性气管-支气管炎 acute tracheobronchitis 16
急性上呼吸道感染 acute upper respiratory tract infection 13
急性肾损伤 acute kidney injury, AKI 518
急性肾小管坏死 acute tubular necrosis, ATN 518
急性肾小球肾炎 acute glomerulonephritis 469
急性髓系白血病 acute myelogenous leukemia, AML 578
急性髓细胞白血病微分化型 minimally differentiated AML 579
急性心包炎 acute pericarditis 315
急性心肌梗死 acute myocardial infarction, AMI 242
急性心力衰竭 acute heart failure, AHF 174
急性血管反应试验 acute vasoreactivity test 109
急性一氧化碳中毒 acute carbon monoxide poisoning 906
急性胰腺炎 acute pancreatitis, AP 439
急性乙醇中毒 acute ethanol poisoning 869, 900
急性有机磷杀虫药中毒 acute organic phosphorus insecticides poisoning, AOPIP 883
急性早幼粒细胞白血病 acute promyelocytic leukemia, APL 579
集落刺激因子 colony-stimulating factor, CSF 540
挤奶现象 milking effect 256
脊柱关节病 spondyloarthropathies 822
脊柱关节炎 spondyloarthritis, SpA 822
计算机断层扫描 computed tomography, CT 355
继发孔缺损 secundum atrial septal defect 285
加速性心室自主节律 accelerated idioventricular rhythm 202
家族性腺瘤性息肉病 family adenomatus polyposis, FAP 394
甲胎蛋白 alpha fetoprotein, AFP 431
甲状旁腺功能减退症 hypoparathyroidism 724
甲状旁腺功能亢进症 hyperparathyroidism 720
甲状腺毒症 thyrotoxicosis 685
甲状腺毒症性心脏病 thyrotoxic heart disease 687
甲状腺功能减退症 hypothyroidism 693
甲状腺功能亢进症 hyperthyroidism 685
甲状腺功能正常型 GO euthyroid Graves ophthalmopathy, EGO 688

甲状腺过氧化物酶抗体 thyroperoxidase antibodies, TPO-Ab 686
甲状腺激素结合球蛋白 thyroxine binding globulin, TBG 688
甲状腺球蛋白抗体 thyroglobulin antibodies, TgAb 686
甲状腺危象 thyroid crisis 687
甲状腺细针穿刺细胞学检查 fine-needle aspiration cytology, FNAC 698
甲状腺相关性眼病 thyroid-associated ophthalmopathy, TAO 688
甲状腺肿 goiter 683
假幽门腺化生 pesudopyloric metaplasia 365
尖端扭转 torsades de pointes 202
间变性大细胞淋巴瘤 anaplastic large cell lymphoma, ALCL 597
间歇性跛行 intermittent claudication 339
间质性肺疾病 interstitial lung disease, ILD 87
浆细胞病 plasma cell dyscrasia 602
降钙素基因相关肽 calcitonin-gene-related peptide, CGRP 653
校正的窦房结恢复时间 corrected SNRT, CSNRT 180
结缔组织病 connective tissues disease, CTD 800
结核性腹膜炎 tuberculous peritonitis 382
结节病 sarcoidosis 93
结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤 Plummer disease 685
结节性多动脉炎 polyarteritis nodosa, PAN 831, 835
结直肠癌 colorectal carcinoma 394
戒断综合征 withdrawal syndrome 874
经颈静脉肝内门腔分流术 transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS 426
经内镜逆行胰胆管造影术 endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP 353
经皮冠状动脉介入治疗 percutaneous coronary intervention, PCI 160, 235
经皮球囊肺动脉瓣成形术 percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty, PBPV 295
经皮球囊主动脉瓣成形术 percutaneous balloon aortic valvuloplasty, PBAV 295
精氨酸加压素 arginine vasopressin, AVP 165, 677
精神药 psychotropic drugs 895
肼屈嗪 hydrazine 265
静脉血流描记法 phleborheography, PRG 342
静脉血栓栓塞症 venous thromboembolism, VTE 99, 341
静脉药瘾者心内膜炎 endocarditis in intravenous drug abusers 328
静息型心绞痛 rest angina pectoris 236
酒精性肝病 alcoholic liver disease, ALD 409
酒精性心肌病 alcoholic cardiomyopathy 276
局限皮肤型 SSc limited cutaneous systemic sclerosis 848
巨大 a 波 canon wave 179
巨细胞动脉炎 giant cell arteritis, GCA 834
巨细胞性甲状腺炎 giant cell thyroiditis 696
巨幼细胞贫血 megaloblastic anemia, MA 553
绝经后骨质疏松症 postmenopausal osteoporosis, PMOP 860

K

卡维地洛 carvedilol 171
抗核抗体 anti-nuclear antibodies, ANAs 799
抗环瓜氨酸肽 anti-cyclic citrullinated peptide, CCP 808
抗甲状腺药物 antithyroid drugs, ATD 690
抗精神病药 antipsychotics 903
抗利尿激素 antidiuretic hormone, ADH 677
抗利尿激素分泌失调综合征 syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH 680
抗磷脂抗体 antiphospholipid antibodies, APL 800
抗磷脂抗体综合征 antiphospholipid antibody syndrome, APS 817
抗心动过缓起搏 antibradicardia pacing 215
抗心动过速起搏 antitachycardia pacing, ATP 215
抗原递呈细胞 antigen presenting cell, APC 808
抗中性粒细胞胞质抗体 antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA 800, 831
咳嗽变异性哮喘 cough variant asthma, CVA 30
可乐定 clonidine 265
可溶性抗原 extractable nuclear antigens, ENA 800
克林霉素 clindamycin 327
克罗恩病 Crohn disease, CD 385
库欣综合征 Cushing syndrome 703
奎尼丁 quinidine 210
溃疡性结肠炎 ulcerative colitis, UC 385
扩张型心肌病 dilated cardiomyopathy, DCM 272

L

拉贝洛尔 labetalol 268
滥用 abuse 895
狼疮性肾炎 lupus nephritis 488
酪氨酸激酶抑制剂 tyrosine kinase inhibitor, TKI 588
雷米吉仑 remikiren 171
雷诺病 Raynaud disease 850
雷诺现象 Raynaud phenomenon 850

类癌综合征 carcinoid syndrome 77
类肺炎性胸腔积液 parapneumonic effusions 120
类风湿关节炎 rheumatoid arthritis,RA 798,808
类风湿因子 rheumatoid factor,RF 800,808
冷凝集素综合征 cold agglutinin syndrome,CAS 568
利多卡因 lidocaine 211
利伐沙班 rivaroxaban 342
利福平 rifampin 328
利妥昔单抗 rituximab 592,832
利血平 reserpine 265
粒细胞缺乏症 agranulocytosis 571
连续心排血量监测 pulse indicator continuous cardiac output,PiCCO 168
链激酶 streptokinase,SK 253
临床心衰阶段 clinical heart failure 162
淋巴瘤 lymphoma 593
流行性感冒 influenza 15
滤泡性淋巴瘤 follicular lymphoma,FL 597
绿色瘤 chloroma 580
罗米司亭 romiplostim 626

M

麻醉(镇痛)药 narcotic analgesics 895
埋藏式心脏复律除颤器 implantable cardioverter defibrillator,ICD 160
慢性病性贫血 anemia of chronic disease,ACD 544
慢性腹泻 chronic diarrhea 402
慢性高原病 chronic mountain sickness 925
慢性冠脉病 chronic coronary artery disease,CAD 227
慢性坏死性肺曲霉病 chronic necrotizing pulmonary aspergillosis,CNPA 55
慢性间质性肾炎 chronic interstitial nephritis,CIN 495
慢性粒-单核细胞性白血病 chronic myelomonocytic leukemia,CMML 574
慢性淋巴细胞白血病 chronic lymphocytic leukemia,CLL 578
慢性肾衰竭 chronic renal failure,CRF 524
慢性肾小球肾炎 chronic glomerulonephritis 473
慢性肾脏病 chronic kidney disease,CKD 462
慢性髓系白血病 chronic myelogenous leukemia, CML 578,586
慢性心肌缺血综合征 chronic ischemic syndrome, CIS 227
慢性心力衰竭 chronic heart failure,CHF 166
慢性血栓栓塞性肺动脉高压 chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH 101
慢性胰腺炎 chronic pancreatitis,CP 445
慢性支气管炎 chronic bronchitis 19
慢性阻塞性肺疾病 chronic obstructive pulmonary disease, COPD 21
毛花苷 C lanatoside C 172
美西律 mexiletine 211
门静脉高压 portal hypertension 421
门静脉高压性胃病 portal hypertensive gastropathy 423
弥漫皮肤型 SSc diffuse cutaneous systemic sclerosis 848
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 diffuse large B cell lymphoma, DLBCL 597
弥漫性毒性甲状腺肿 Graves disease 685
弥漫性肺泡损伤 diffuse alveolar damage 134
弥漫性特发性骨肥厚 diffuse idiopathic skeletal hyperostosis,DISH 854
弥散性血管内凝血 disseminated intravascular coagulation, DIC 634
免疫放射法 immunoradiometric assay,IRMA 688
灭鼠药 rodenticide 892

N

纳洛酮 naloxone 882,899
奈西立肽 nesiritide 173
萘夫西林 nafcillin 326
难治性贫血 refractory anemia,RA 574
难治性贫血伴原始细胞增多 RA with excess blasts,RAEB 574
难治性贫血伴原始细胞增多转变型 RAEB in transformation,RAEB-t 574
难治性血细胞减少伴单系病态造血 refractory cytopenia with uilineage dysplasia,RCUD 574
难治性血细胞减少伴多系病态造血 refractory cytopenia with multilineage dysplasia,RCMD 574
难治性终末期心衰阶段 refractory end-stage heart failure 162
脑钠肽 brain natriuretic peptide,BNP 165
脑性盐耗综合征 cerebral salt wasting syndrome, CSWS 681
内镜结扎治疗 endoscopic variceal ligation,EVL 427
内皮素 endothelin 166
内因子 intrinsic factor,IF 554
尼卡地平 nicardipine 268
黏膜下剥离术 endoscopic submucosal dissection, ESD 377
尿崩症 diabetes insipidus,DI 677
尿激酶 urokinase,UK 253

尿路感染 urinary tract infection, UTI 496
尿酸 uric acid 790
纽约心脏病学会 New York Heart Association, NYHA 163
农药 pesticide 869, 882

P

哌拉西林 peperacillin 326
哌唑嗪 prazosin 265
皮肌炎 dermatomyositis, DM 798, 843
脾功能亢进 hypersplenism 612
破坏性甲状腺毒症 destructive thyrotoxicosis 685
葡萄球菌肺炎 staphylococcal pneumonia 47
普拉格雷 prasugrel 240
普鲁卡因胺 procainamide 210
普罗帕酮 propafenone 211
普通肝素 unfractionated heparin, UH 639

Q

气道高反应性 airway hyperresponsiveness, AHR 29
气道重构 airway remodeling 29
气管支气管曲霉病 tracheobronchial aspergillosis 55
气胸 pneumothorax 122
起搏器 pacemaker 160
前臂腔隙综合征 compartment syndrome 931
前临床心衰阶段 pre-clinical heart failure 162
前心衰阶段 pre-heart failure 162
浅表性胃炎 superficial gastritis 365
强直性脊柱炎 ankylosing spondylitis, AS 798, 822
羟基脲 hydroxyurea, HU 589
桥本甲状腺炎 Hashimoto thyroiditis, HT 697
侵袭性肺曲霉病 invasive pulmonary aspergillosis 55
轻症急性胰腺炎 mild acute pancreatitis, MAP 440
庆大霉素 gentamycin 326
曲霉肿 aspergilloma 55
去氨加压素 desmopressin, DDAVP 631
全反式维 A 酸 all-trans retinoic acid, ATRA 542
缺铁性贫血 iron deficiency anemia, IDA 549
缺血性心肌病 ischemic cardiomyopathy 277
缺血性心脏病 ischemic heart disease 227

R

热(日)射病 heatstroke, sun stroke 916
热痉挛 heat cramp 917
热衰竭 heat exhaustion 917
人白细胞抗原 human leukocyte antigen, HLA 645
人工瓣膜心内膜炎 prosthetic valve endocarditis 321
人类 8 型疱疹病毒 human herpesvirus-8, HHV-8 602
妊娠一过性甲状腺毒症 gestational transient thyrotoxicosis, GTT 688
溶血 hemolysis 561
溶血尿毒综合征 hemolytic uremic syndromes, HUS 627
溶血性贫血 hemolytic anemia, HA 561
溶血状态 hemolytic state 561
肉芽肿性多血管炎 granulomatosis with polyangiitis, GPA 798, 831, 837
肉芽肿性甲状腺炎 gramalomatous thyroiditis 696
肉芽肿性心肌炎 granulomatous myocarditis 273
乳头肌功能失调或断裂 dysfunction or rupture of papillary muscle 249

S

噻唑烷二酮 thiazolidinediones 276
三发性甲减 tertiary hypothyroidism 693
上皮内瘤变 intraepithelial neoplasia 365
社区获得性肺炎 community acquired pneumonia, CAP 42
射频能量 radiofrequency energy 218
射频消融术 catheter radiofrequency ablation 160
深静脉血栓形成 deep venous thrombosis, DVT 341
神经精神狼疮 neuropsychiatric lupus, NP-SLE 817
肾病综合征 nephrotic syndrome, NS 477
肾静脉血栓 renal vein thrombosis, RVT 510
肾素-血管紧张素-醛固酮系统 renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS 164
肾小管性酸中毒 renal tubular acidosis, RTA 503
肾小球滤过率 glomerular filtration rate, GFR 460
渗出性腹泻 exudative diarrhea 402
渗透性腹泻 osmotic diarrhea 402
生长激素缺乏性侏儒症 growth hormone deficiency dwarfism, GHD 674
十二指肠溃疡 duodenal ulcer, DU 369
食管癌 carcinoma of the esophagus 360
食管胃底静脉曲张 esophageal-gastro varices, EGV 422
食管胃底静脉曲张出血 esophagealgastricvariceal bleeding, EGVB 423
食管下括约肌 lower esophageal sphincter, LES 347
事件记录器 event recorder 179
室间隔缺损 ventricular septal defect, VSD 286
室内传导阻滞 intraventricular block 206
室性并行心律 ventricular parasystole 198
室性期前收缩 premature ventricular beats 197
室性心动过速 ventricular tachycardia 200

嗜铬细胞瘤 pheochromocytoma,PHEO 716
嗜酸细胞性肉芽肿性多血管炎 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA 798
嗜酸性肉芽肿性多血管炎 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA 831,837
收缩期前移 systolic anterior motion,SAM 279
首诊房颤 first diagnosed AF,primary AF 189
寿命表分析 life table analysis 341
输血医学 transfusion medicine 540
栓塞 embolism 249
双分支阻滞与三分支阻滞 bifascicular block and trifascicular block 209
睡眠呼吸暂停 sleep apnea 128
睡眠呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index,AHI 128
睡眠呼吸暂停低通气综合征 sleep apnea hypopnea syndrome,SAHS 128
髓外造血 extramedullary hemapoiesis 540
缩窄性心包炎 constrictive pericarditis 318

T

弹性硬蛋白 elasticin 336
糖化磷脂酰肌醇 glycosyl phosphatidyl inosital,GPI 569
糖尿病 diabetes mellitus,DM 733
糖尿病肾病 diabetic nephropathy,DN 490
糖尿病酮症酸中毒 diabetic ketoacidosis,DKA 752
糖皮质激素 glucocorticoid,GC 801,813
套细胞淋巴瘤 mantle cell lymphoma,MCL 597
特发性肺动脉高压 idiopathic pulmonary arterial hypertension,IPAH 108
特发性肺含铁血黄素沉着症 idiopathic pulmonary hemosiderosis,IPH 98
特发性肺纤维化 idiopathic pulmonary fibrosis,IPF 89
特发性血小板减少性紫癜 idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP 624
特发性炎症性肌病 idiopathic inflammatory myositis,IIM 843
特拉唑嗪 terazosin 265
替格瑞洛 ticagrelor 240
天冬氨酸氨基转移酶 aspartate aminotransferase,AST 355
痛风石 tophi 857
头孢曲松 ceftrixone 326
头孢噻肟 cefotaxime 326
头孢他啶 ceftazidine 326
头孢唑林 cefazolin 326
托伐普坦 tolvaptan 173
妥布霉素 tobramycin 328

W

外周T细胞淋巴瘤(非特指型) peripheral T-cell lymphoma,PTCL 597
完全缓解 complete remission,CR 584
万古霉素 vancomycin 326
危险因素 risk factor 220
危重症医学 critical care medicine 147
韦格纳肉芽肿 Wegener granulomatosis,WG 837
围生期心肌病 peripartum cardiomyopathy 276
维拉帕米 verapamil 211
卫生保健相关性肺炎 healthcare associated pneumonia,HCAP 42
胃癌 gastric cancer 375
胃溃疡 gastric ulcer,GU 369
胃食管反流病 gastroesophageal reflux disease,GERD 357
胃炎 gastritis 363
萎缩 atrophy 365
萎缩性甲状腺炎 atrophic thyroiditis,AT 697
文氏阻滞 Wenchebach block 205
紊乱性房性心动过速 chaotic atrial tachycardia 186
稳定型心绞痛 stable angina pectoris 228
乌拉地尔 urapidil 175
无脉性电活动 pulseless electrical activity,PEA 329
无效性红细胞生成 ineffective erythropoiesis 562
无硬化病的SSc systemic sclerosis sine scleroderma 848

X

西蒙病 Simmond disease 671
席汉综合征 Sheehan syndrome 671
洗胃 gastric lavage 879
系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus,SLE 798,815
系统性炎症反应综合征 systemic inflammatory response syndrome,SIRS 133
系统性硬化病 systemic sclerosis,SSc 846
细胞毒T细胞活化抗原-4 cytotoxic T lymphocyte activation antigen-4,CTLA-4 814
先天性二叶主动脉瓣 congenital bicuspid aortic valve 289
先天性法洛四联症 congenital tetralogy of Fallot 293
先天性肺动脉瓣狭窄 congenital pulmonary valve stenosis 288
先天性红细胞生成异常性贫血 congenital dyserythropoiet-

ic anemia, CDA　544
先天性心血管病　congenital cardiovascular diseases　285
先天性主动脉窦动脉瘤　congenital aortic sinus aneurysm　292
先天性主动脉缩窄　congenital coarctation of the aorta　291
纤维肌痛综合征　fibromyalgia syndrome, FMS　866
显微镜下多血管炎　microscopic polyangitis, MPA　836
限制型心肌病　restrictive cardiomyopathy, RCM　281
腺垂体功能减退症　hypopituitarism　671
腺苷　adenosine　211
消化道出血　gastrointestinal bleeding　452
消化性溃疡　peptic ulcer, PU　369
硝普钠　sodium nitroprusside　268
硝酸甘油　nitroglycerin　234, 268
硝酸异山梨酯　isosorbide dinitrate　234
小动脉硬化　arteriolosclerosis　220
小细胞肺癌　small cell lung cancer, SCLC　77
心包积液　pericardial effusion　317
心动过缓-心动过速综合征　bradycardia-tachycardia syndrome　184
心动过速性心肌病　tachycardia induced cardiomyopathy　276
心房颤动　atrial fibrillation, AF　188
心房扑动　atrial flutter　187
心房牵张感受器　atrial stretch receptors　165
心肺复苏　cardiopulmonary resuscitation, CPR　330
心功能不全　cardiac dysfunction　162
心肌梗死后综合征　post-infarction syndrome　250
心肌炎　myocarditis　282
心肌致密化不全　ventricular non-compaction　277
心力衰竭　heart failure, HF　162
心律失常　cardiac arrhythmia　177
心律失常抑制试验　cardiac arrhythmia suppression trial, CAST　211
心钠肽　atrial natriuretic peptide, ANP　165
心室壁瘤　cardiac aneurysm　249
心室扑动与颤动　ventricular flutter and ventricular fibrillation　203
心血管神经症　cardiovascular neurosis　344
心脏瓣膜病　valvular heart disease　298
心脏磁共振　cardiac magnetic resonance, CMR　168
心脏破裂　rupture of the heart　249
心脏气球样变　Takotsubo cardiomyopathy　277
心脏性猝死　sudden cardiac death, SCD　160, 329
心脏压塞　cardiac tamponade　317
心脏再同步化治疗　cardiac resynchronization therapy, CRT　160, 173
心脏骤停　cardiac arrest　329
心脏骤停后综合征　post-cardiac arrest syndrome　332
胸腔积液　pleural effusions　116
休克　shock　149
需氧增加性心肌缺血　demand ischemia　227
血管紧张素Ⅱ　angiotensin Ⅱ, ATⅡ　171
血管紧张素受体拮抗剂　angiotensin receptor blockers, ARB　171
血管紧张素转换酶抑制剂　angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI　171
血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤　angi-immmunoblastic T cell lymphoma, AITL　597
血管性血友病　von Willebrand disease, vWD　632
血管性紫癜　vascular purpura　622
血管炎　vasculitides　830
血红蛋白病　hemoglobinopathy　565
血浆置换　plasmapheresis　881
血清阴性脊柱关节病　seronegative spondyloarthropathy　822
血栓栓塞　thromboembolism　638
血栓栓塞后综合征　post-thrombosis syndrome, PTS　341
血栓形成　thrombosis　638
血栓性血小板减少性紫癜　thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP　626
血小板单采术　plateletpheresis　609
血小板生成素　thrombopoietin, TPO　625
血小板性紫癜　thrombocytic purpura　622
血液病学　hematology　539
血液透析　hemodialysis, HD　533, 880
血友病　hemophilia　629
血脂异常　dyslipidemia　762
循证医学　evidence-based medicine, EBM　2
蕈样肉芽肿/Sézary综合征　mycosis fungoides/Sézary syndrome, MF/SS　597

Y

压力-利尿钠　pressure-natriuresis　258
亚急性甲状腺炎　subacute thyroiditis　696
烟草病学　tobacco medicine　11, 150
烟碱样症状　nicotinic signs　885
淹没综合征　immersion syndrome　928
淹溺　drowning　928
严重急性呼吸综合征　severe acute respiratory syndrome, SARS　52

炎性肠病关节炎 inflammatory bowel disease arthritis, IBDA 822
炎症性肠病 inflammatory bowel disease, IBD 385
盐皮质激素受体拮抗剂 mineralocorticoid receptor antagonist, MRA 275
药物性肝病 drug induced liver injury, DILI 416
药物依赖性 drug dependence 895
一氧化碳 carbon monoxide, CO 906
伊伐布雷定 ivabradine 173
医院获得性肺炎 hospital acquired pneumonia, HAP 42
依那吉仑 enalkiren 171
依普利酮 eplerenone 171
胰岛素抵抗 insulin resistance, IR 259
胰腺癌 carcinoma of pancreas 449
移植物抗白血病 graft-versus-leukemia, GVL 646
移植物抗宿主病 graft-versus-host disease, GVHD 645
遗传性球形红细胞增多症 hereditary spherocytosis, HS 563
乙醇 ethanol 900
乙型肝炎病毒 hepatitis B virus, HBV 354
异型增生 dysplasia 365
易栓症 thrombophilia 638
意外低体温 accidental hypothermia 920
意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS 602
银屑病关节炎 psoriatic arthritis, PsA 822
吲哚氰绿15分钟滞留率 indocyanine green retention-15, ICG-15 433
隐匿型肾小球肾炎 latent glomerulonephritis 475
硬皮病重叠综合征 scleroderma overlap syndrome 848
永久性房颤 permanent AF 189
幽门螺杆菌 helicobacter pylori, Hp 354
右束支阻滞 right bundle branch block, RBBB 206
幼年脊柱关节炎 juvenile-onset spondyloarthritis 822
预激综合征 preexcitation syndrome 194
原发孔缺损 primum atrial septal defect 285
原发免疫性血小板减少症 immune thrombocytopenia, ITP 624
原发性胆汁性肝硬化 primary biliary cirrhosis, PBC 412
原发性干燥综合征 primary Sjogren syndrome, pSS 826
原发性肝癌 primary carcinoma of the liver 429
原发性高血压 primary hypertension 257
原发性骨髓纤维化 primary myelofibrosis, PMF 607
原发性甲减 primary hypothyroidism 693
原发性慢性肾上腺皮质功能减退症 chronic adrenocortical hypofunction 713
原发性醛固酮增多症 primary aldosteronism 708
原发性血小板增多症 essential thrombocythemia, ET 607
原发性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis, PSC 412
原发性支气管肺癌 primary bronchogenic carcinoma 75

Z

再生障碍性贫血 aplastic anemia, AA 544, 557
造血干细胞 hemapoietic stem cell, HSC 540
造血干细胞移植 hemopoietic stem cell transplantation, HSCT 542, 645
阵发性房颤 paroxysmal AF 189
阵发性冷性血红蛋白尿 paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH 568
阵发性室上性心动过速 paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT 192
阵发性睡眠性血红蛋白尿 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH 568
真性红细胞增多症 polycythemia vera, PV 607
正电子发射计算机断层显像 positron emission tomography, PET 158
支气管扩张症 bronchiectasis 37
支气管哮喘 bronchial asthma 28
肢端肥大症 acromegaly 669
脂蛋白异常血症 dyslipoproteinemia 762
脂肪性肝病 fatty liver disease 408
脂肪性肝炎 non-alcoholic steatohepatitis, NASH 408
植入式循环心电记录仪 implantable loop records, ILRs 180
质子泵抑制剂 proton pump inhibitor, PPI 358
致幻药 hallucinogens 896
致心律失常性右心室发育不良 arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD 276
致心律失常性右心室心肌病 arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC 276
致心律失常作用 proarrhythmic effect 210
中毒 poisoning 872
中毒性巨结肠 toxic megacolon 387
中间型综合征 intermediate syndrome 885
中枢兴奋药 central stimulants 896
中枢性甲减 central hypothyroidism 693
中暑 heat illness 916
中性粒细胞减少 neutropenia 571
肿瘤坏死因子-α tumor necrosis factor, TNF-α 166
重症急性胰腺炎 severe acute pancreatitis, SAP 440

重症监护治疗病房　intensive care unit,ICU　147
重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂　recombinant tissue-type plasminogen activator,rt-PA　253
周围动脉病　peripheral arterial disease,PAD　339
粥样硬化-血栓形成　atherosclerosis-thrombosis　220
主动复温　active rewarming　921
主动脉瓣关闭不全　aortic incompetence　310
主动脉瓣狭窄　aortic stenosis　307
主动脉夹层　aortic dissection　336
主动脉内球囊反搏　intra-aortic balloon counterpulsation, IABP　176,306
贮存铁耗尽　iron depletion,ID　549
紫癜　purpura　622
自动体外除颤仪　automated external defibrillator, AED 330
自发性细菌性腹膜炎　spontaneous bacterial peritonitis, SBP　423
自身免疫甲状腺炎　autoimmune thyroiditis,AIT　697
自身免疫性多内分泌腺体综合征　autoimmune polyendocrine syndrome,APS　713
自身免疫性肝炎　autoimmune hepatitis,AIH　412
自身免疫性甲状腺病　autoimmune thyroid diseases,AITD 685
自身免疫性溶血性贫血　autoimmune hemolytic anemia, AIHA　567
自体瓣膜心内膜炎　native valve endocarditis　321
总胆红素　total bilirubin,TB　355
阻抗容积描记法　impedance plethysmography,IPG　342
阻塞型睡眠呼吸暂停综合征　obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,OSAS　128
组胺 H2 受体拮抗剂　Histamine 2 receptor antagonist, H_2RA　359
最小抑菌浓度　minmum inhibitory concentration, MIC 326
左后分支阻滞　left posterior fascicular block　206
左前分支阻滞　left anterior fascicular block　206
左室辅助装置　left ventricular assistant device, LVAD 173
左束支阻滞　left bundle branch block,LBBB　206
左西孟旦　levosimendan　173

第一节　肠结核　379
第二节　结核性腹膜炎　382

第八章　炎症性肠病　385

第一节　溃疡性结肠炎　385
第二节　克罗恩病　390

第九章　结直肠癌　394

第十章　功能性胃肠病　398

第一节　功能性消化不良　398
第二节　肠易激综合征　399

第十一章　慢性腹泻和便秘　402

第一节　慢性腹泻　402
第二节　便秘　405

第十二章　脂肪性肝病　408

第一节　非酒精性脂肪性肝病　408
第二节　酒精性肝病　409

第十三章　自身免疫性肝病　412

第一节　自身免疫性肝炎　412
第二节　原发性胆汁性肝硬化　413

第十四章　药物性肝病　416

第十五章　肝硬化　419

第十六章　原发性肝癌　429

第十七章　肝性脑病　434

第十八章　胰腺炎　439

第一节　急性胰腺炎　439

第二节　慢性胰腺炎　445

第十九章　胰腺癌　449

第二十章　消化道出血　452

参考文献　457

第五篇　泌尿系统疾病　459

第一章　总论　459

第二章　肾小球疾病概述　465

第三章　肾小球肾炎　469

第一节　急性肾小球肾炎　469
第二节　急进性肾小球肾炎　471
第三节　慢性肾小球肾炎　473
第四节　无症状性血尿或（和）蛋白尿　475

第四章　肾病综合征　477

第五章　IgA 肾病　485

第六章　继发性肾病　488

第一节　狼疮性肾炎　488
第二节　糖尿病肾病　490

第七章　间质性肾炎　494

第一节　急性间质性肾炎　494
第二节　慢性间质性肾炎　495

第八章　尿路感染　496

第九章 肾小管疾病 503

第一节 肾小管性酸中毒 503
一、低血钾型远端肾小管酸中毒 503
二、近端肾小管酸中毒 504
三、高血钾型远端肾小管酸中毒 504
第二节 Fanconi 综合征 505

第十章 肾血管疾病 506

第一节 肾动脉狭窄 506
第二节 肾动脉栓塞和血栓形成 508
第三节 小动脉性肾硬化症 509
一、良性小动脉性肾硬化症 509
二、恶性小动脉性肾硬化症 509
第四节 肾静脉血栓形成 510
第五节 介入肾脏病学 510

第十一章 遗传性肾脏疾病 512

第一节 常染色体显性多囊肾病 512
第二节 Alport 综合征 515

第十二章 急性肾损伤 518

第十三章 慢性肾衰竭 524

第十四章 肾脏替代治疗 533

参考文献 537

第六篇 血液系统疾病 539

第一章 总论 539

第二章 贫血概述 543

第三章 缺铁性贫血 549

第四章 巨幼细胞贫血 553

第五章 再生障碍性贫血 557

第六章 溶血性贫血 561

第一节 概述 561
第二节 遗传性球形红细胞增多症 563
第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 564
第四节 血红蛋白病 565
一、珠蛋白肽链合成数量异常（地中海贫血） 565
二、异常血红蛋白病 566
第五节 自身免疫性溶血性贫血 567
一、温抗体型 AIHA 567
二、冷抗体型 AIHA 568
第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿 568

第七章 白细胞减少和粒细胞缺乏症 571

第八章 骨髓增生异常综合征 574

第九章 白血病 578

第一节 概述 578
第二节 急性白血病 579
第三节 慢性髓系白血病 586
第四节 慢性淋巴细胞白血病 589

第十章 淋巴瘤 593

第一节 霍奇金淋巴瘤 593
第二节 非霍奇金淋巴瘤 596

第十一章 浆细胞病 602

第一节 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 602
第二节 多发性骨髓瘤 602

第十二章 骨髓增生性疾病 607

第一节　真性红细胞增多症　607
第二节　原发性血小板增多症　608
第三节　原发性骨髓纤维化　609

第十三章　脾功能亢进　612

第十四章　出血性疾病概述　614

第十五章　紫癜性疾病　622

第一节　过敏性紫癜　622
第二节　特发性血小板减少性紫癜　624
第三节　血栓性血小板减少性紫癜　626

第十六章　凝血障碍性疾病　629

第一节　血友病　629
第二节　血管性血友病　632

第十七章　弥散性血管内凝血　634

第十八章　血栓性疾病　638

第十九章　输血和输血反应　641

第二十章　造血干细胞移植　645

参考文献　651

第七篇　内分泌系统和营养代谢性疾病　653

第一章　总论　653

第一节　内分泌系统疾病　653
第二节　营养、代谢性疾病　660

第二章　垂体瘤　665

[附] 催乳素瘤　667

第三章　巨人症和肢端肥大症　669

第四章　腺垂体功能减退症　671

第五章　生长激素缺乏性侏儒症　674

第六章　尿崩症　677

第七章　抗利尿激素分泌失调综合征　680

第八章　甲状腺肿　683

第九章　甲状腺功能亢进症　685

第十章　甲状腺功能减退症　693

第十一章　甲状腺炎　696

第一节　亚急性甲状腺炎　696
第二节　自身免疫甲状腺炎　697

第十二章　甲状腺结节与分化型甲状腺癌　699

第一节　甲状腺结节　699
第二节　分化型甲状腺癌　700

第十三章　库欣综合征　703

第十四章　原发性醛固酮增多症　708

第十五章　原发性慢性肾上腺皮质功能减退症　713

第十六章　嗜铬细胞瘤　716

第十七章　原发性甲状旁腺功能亢进症　720

第十八章　甲状旁腺功能减退症　724

第十九章 多发性内分泌腺瘤病 727

第一节 多发性内分泌腺瘤病 1 型 727
第二节 多发性内分泌腺瘤病 2 型 728

第二十章 伴瘤内分泌综合征 730

第二十一章 糖尿病 733

第一节 糖尿病 733
第二节 糖尿病酮症酸中毒 752
第三节 高渗高血糖综合征 755

第二十二章 低血糖症 757

[附] 常见的低血糖症 760

第二十三章 血脂异常和脂蛋白异常血症 762

第二十四章 肥胖症 769

[附] 代谢综合征 773

第二十五章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常 775

第一节 水、钠代谢失常 775
一、失水 775
二、水过多和水中毒 778
三、低钠血症 779
四、高钠血症 780
第二节 钾代谢失常 780
一、钾缺乏和低钾血症 781
二、高钾血症 783
第三节 酸碱平衡失常 785
一、代谢性酸中毒 786
二、代谢性碱中毒 786
三、呼吸性酸中毒 787
四、呼吸性碱中毒 788
五、混合型酸碱平衡障碍 788
第四节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项 789

第二十六章 高尿酸血症 790

参考文献 795

第八篇 风湿性疾病 797

第一章 总论 797

第二章 风湿热 804

第三章 类风湿关节炎 808

第四章 系统性红斑狼疮 815

第五章 脊柱关节炎 822

第一节 强直性脊柱炎 822
第二节 其他脊柱关节炎 824

第六章 干燥综合征 826

第七章 原发性血管炎 830

第一节 概论 830
第二节 大动脉炎 832
第三节 巨细胞动脉炎 834
第四节 结节性多动脉炎 835
第五节 显微镜下多血管炎 836
第六节 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 837
第七节 肉芽肿性多血管炎 837
第八节 贝赫切特病 839

第八章 特发性炎症性肌病 843

第九章 系统性硬化病 846

第十章 雷诺现象与雷诺病 850
第十一章 骨关节炎 852
第十二章 痛风 856
第十三章 骨质疏松症 860
第十四章 纤维肌痛综合征 866
参考文献 868

第九篇 理化因素所致疾病 869

第一章 总论 869
第二章 中毒 872
第一节 概述 872
第二节 农药中毒 882
一、急性有机磷杀虫药中毒 883
二、急性百草枯中毒 888
三、氨基甲酸酯类杀虫剂中毒 890
四、灭鼠药中毒 892
第三节 急性毒品中毒 895
第四节 急性乙醇中毒 900
第五节 镇静催眠药中毒 902
第六节 急性一氧化碳中毒 906
第七节 有机溶剂中毒 909
第八节 毒蛇咬伤中毒 911
第三章 中暑 916
第四章 冻僵 920
第五章 高原病 923

第六章 淹溺 928

第七章 电击 931

参考文献 933

中英文名词对照索引 934